



ÇOK İLACA DİRENÇ (ÇİD) ve YAYGIN İLAÇ DİRENCİ (YİD) TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

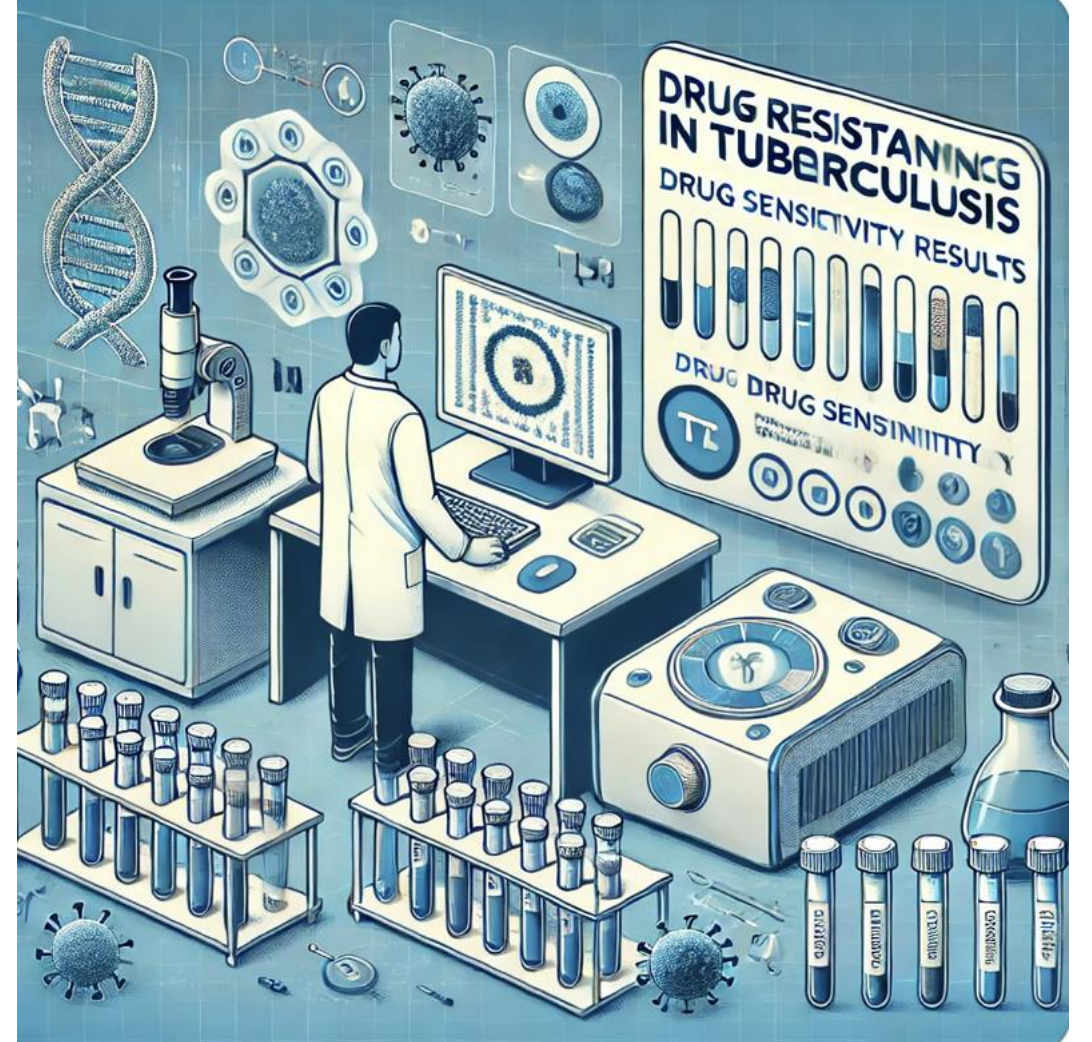
Sunan: Dr. Merve Nur YILDIZ

Moderatör: Doç. Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

26 Aralık 2024

Sunum Planı

- İlaça Dirençli Tüberküloz
- İlaç Direnci Türleri
- İlaç Direnci ve Çoklu İlaç Direnci Mekanizmaları
- Tanı Yöntemleri
- Tedavi Stratejileri
- Dirençli Tüberküloz İlaçlarının Yan Etkileri



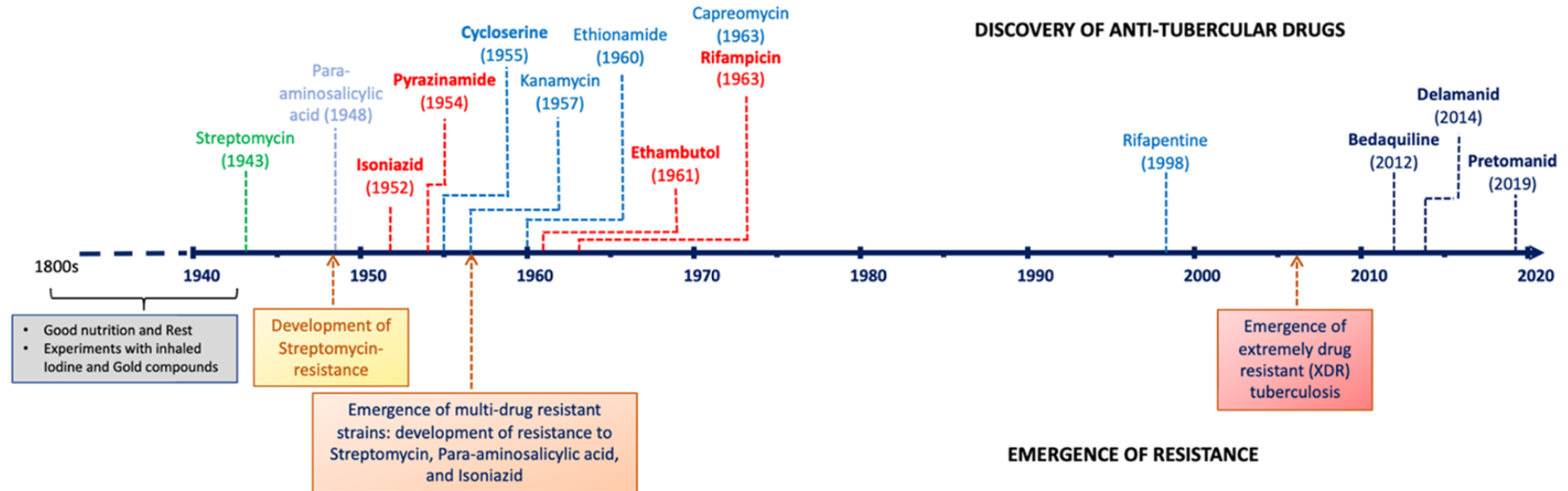
İlaca Dirençli Tüberküloz

- Tüberküloz (TB) önlenabilir ve çoğunlukla tedavi edilebilir bir hastalıktır
- Her yıl dünya çapında 10 milyondan fazla insanı etkilemektedir
- RD/ÇİD/YİD-TB hastaları, TB kontrolünün önemli bir konusu
- Uzun süre balgam pozitifliğinin devam etmesi, bulaştırıcılığın da uzun sürmesine neden olur



İlaça Dirençli Tüberküloz

- Tedavi süresi uzun ve yan etkilerin fazla olması nedeniyle hastaların takip dışı kalma oranları fazladır
- Ülkemizde ilaca dirençli TB hastaları 1990'lı yıllardan beri tedavi edilmektedir



İlacı Dirençli Tüberküloz

- RD/ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisi konusunda karar vermesi gereken kurumlar;
 - Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH)
 - İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
 - İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
 - İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
- Üçüncü basamak sağlık kurumlarında RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan bu 4 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir

İlacı Dirençli Tüberküloz

- Ankara Atatürk, Yedikule, Suat Seren ve Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH dışında
 - En az 20 TB yatağı olan
 - Yılda 10'un üzerinde RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi verebilecek olan üniversite hastanesi de RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi yapabilir
- İlacı dirençli TB yönetimi ulusal TB kontrol programı (UTP) çerçevesinde sistematik olarak ele alınır

İlacı Dirençli Tüberküloz

- UTP çerçevesinde ele almak;
 - DGTS'nin ilaç direnci olan hastaları da kapsamasını
 - Tanı ve takipte kültür sonuçlarının kullanılmasını
 - İlaç duyarlılık testlerinin uygulanmasını
 - İlacı dirençli TB'den şüphelenilen hastaların ilgili merkezlerden birine sevkini ve bu merkezlerde tedavi kararlarının verilmesini
 - İkinci seçenek TB ilaçlarının düzenli teminini ve dağıtımını
 - İlaç direnci olan hastaların program çerçevesinde gözetimli tedavisini
 - İlaç direnci olan hastaların kayıt ve değerlendirmesini içermekte

İlacı Dirençli Tüberküloz

- Ülkemizde ikinci seçenek TB ilaçları Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmaktadır
- Tanı konulan her hasta için, talep eden VSD' ye TBDB tarafından bireysel dozlarda gönderilmektedir
- İlacı dirençli TB tedavisinde en önemli konu, kür sağlayıcı ve nüks gelişmeyecek bir tedavi rejimi uygulamaktır
- Hastalara en hızlı yöntemle tanı konulmalıdır

İlacı Dirençli Tüberküloz

- Tedaviyi gözetimli olarak sürdürmek ve hastayı düzenli izleyip tedavisini tamamlamak dirençli hasta tedavisinde daha önemlidir
- İlacı dirençli tüberküloz hastaları daha uzun süreler bulaştırıcı olduklarından ya da genel durumları izin vermediğinden işe dönmeleri zaman almakta, ekonomik sıkıntılara neden olmaktadır
- Uzun süreli tedavi süresince takiplerini yapan hastaneye gidip gelmeleri nedeniyle hastanın ve ailesinin sosyal ve ekonomik desteğe ihtiyacı vardır
- Devlet tarafından destek sağlanmaktadır

İlaç Direnci Türleri ve Tanımlar

- **İlacı dirençli olgu:**
 - En az bir TB ilacına dirençli basille hastalanmış olgu
- **Yeni olgularda ilaç direnci:**
 - Yeni olguda, yani daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci
- **Tedavi almış olgularda ilaç direnci:**
 - Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir
- **Rifampisin direnci (RD):**
 - RIF, tüberküloz tedavisinin en önemli ilacıdır; direnç gelişince tedavisi zorluk göstermektedir
 - Son yıllarda tek RD saptayan moleküler test olması değerlidir

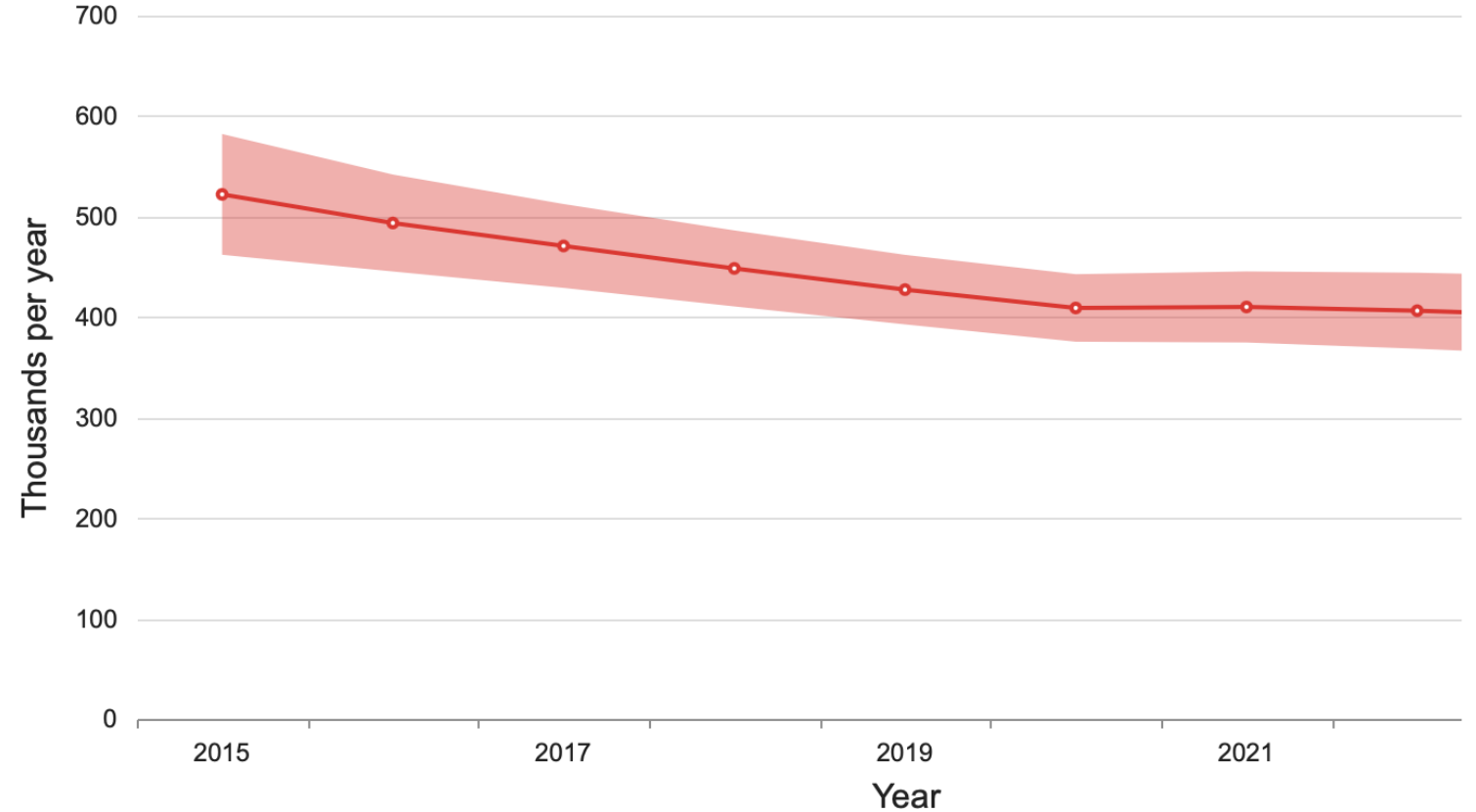
İlaç Direnci Türleri ve Tanımlar

- **Çok ilaca direnç (ÇİD) :** Multidrug resistance: MDR
 - Hem İNH'ya hem de RİF'e direnç olması
 - Birlikte başka ilaç direnci de olabilir
- **Ön-yaygın ilaç direnci (Ön-YİD):** Pre-extensive drug resistance: Pre-XDR
 - ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ya da bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olması
- **Yaygın ilaç direnci (YİD):** Extensive drug resistance: XDR
 - ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olması
 - Birlikte başka ilaç direnci de olabilir

2015-2023 RD/ÇİD'ye yakalanan kişilerin tahmini sayısındaki küresel eğilim

- 2023'teki RD/ÇİD-TB geliştiren kişilerin tahmini sayısı 400.000'di

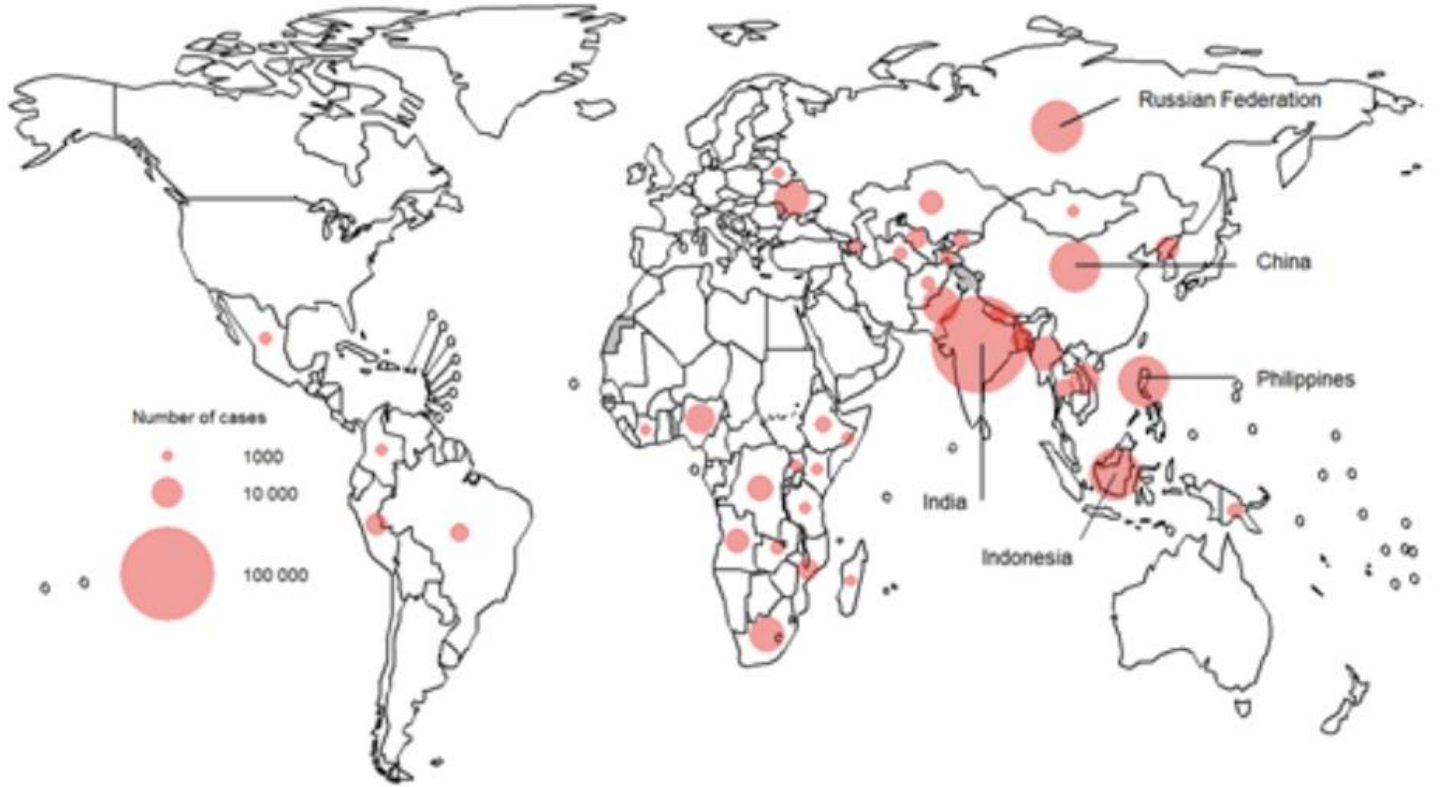
Gölgeli alan %95 belirsizlik aralığını temsil etmektedir.



Global Tuberculosis report 2024

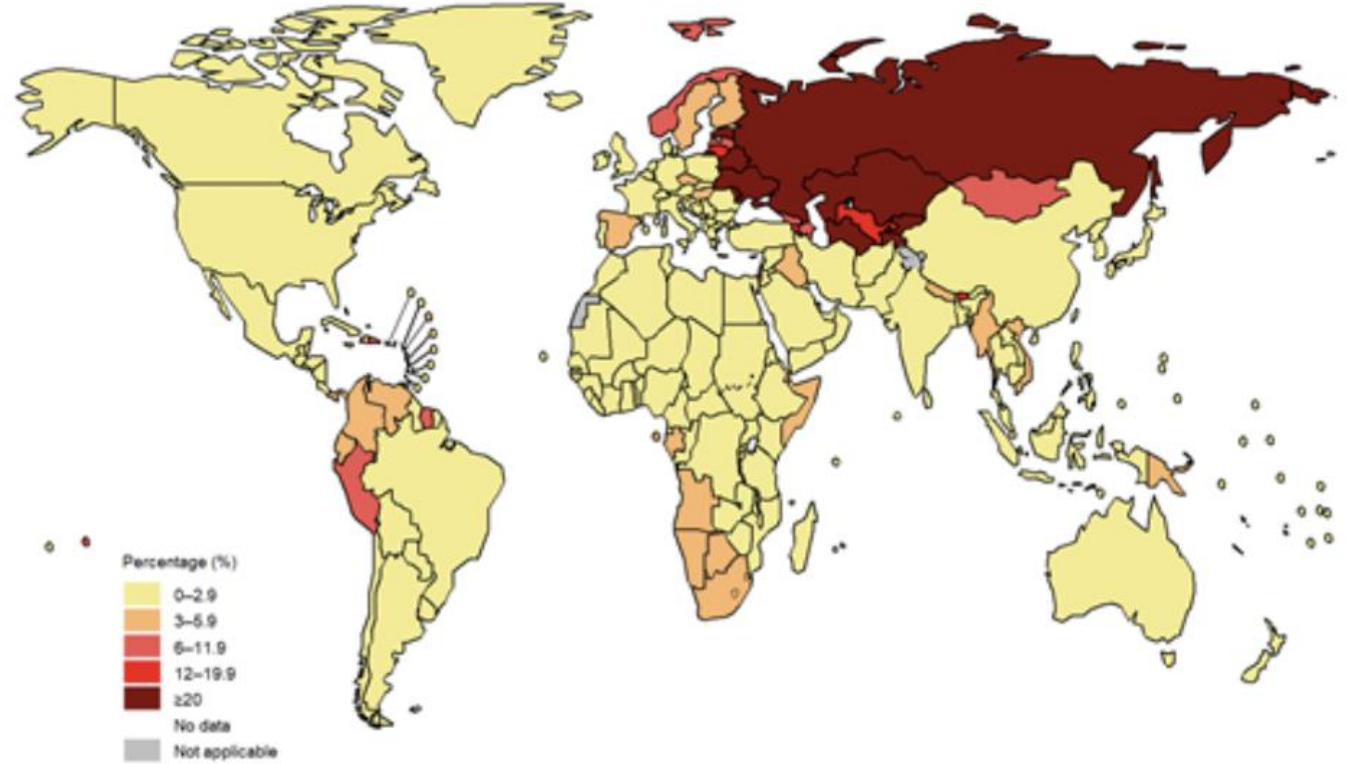
2023 Yılında en az 1000 vakası olan ülkeler için RD/ÇİD-TB geliştiren kişilerin tahmini sayısı

- 2023 yılında RD/ÇİD-TB'ye yakalandığı tahmin edilen küresel insan sayısının yarısından fazlası beş ülkede görüldü:
 - Hindistan (%27)
 - Rusya Federasyonu (%7,4)
 - Endonezya (%7,4)
 - Çin (%7,3)
 - Filipinler (%7,2)



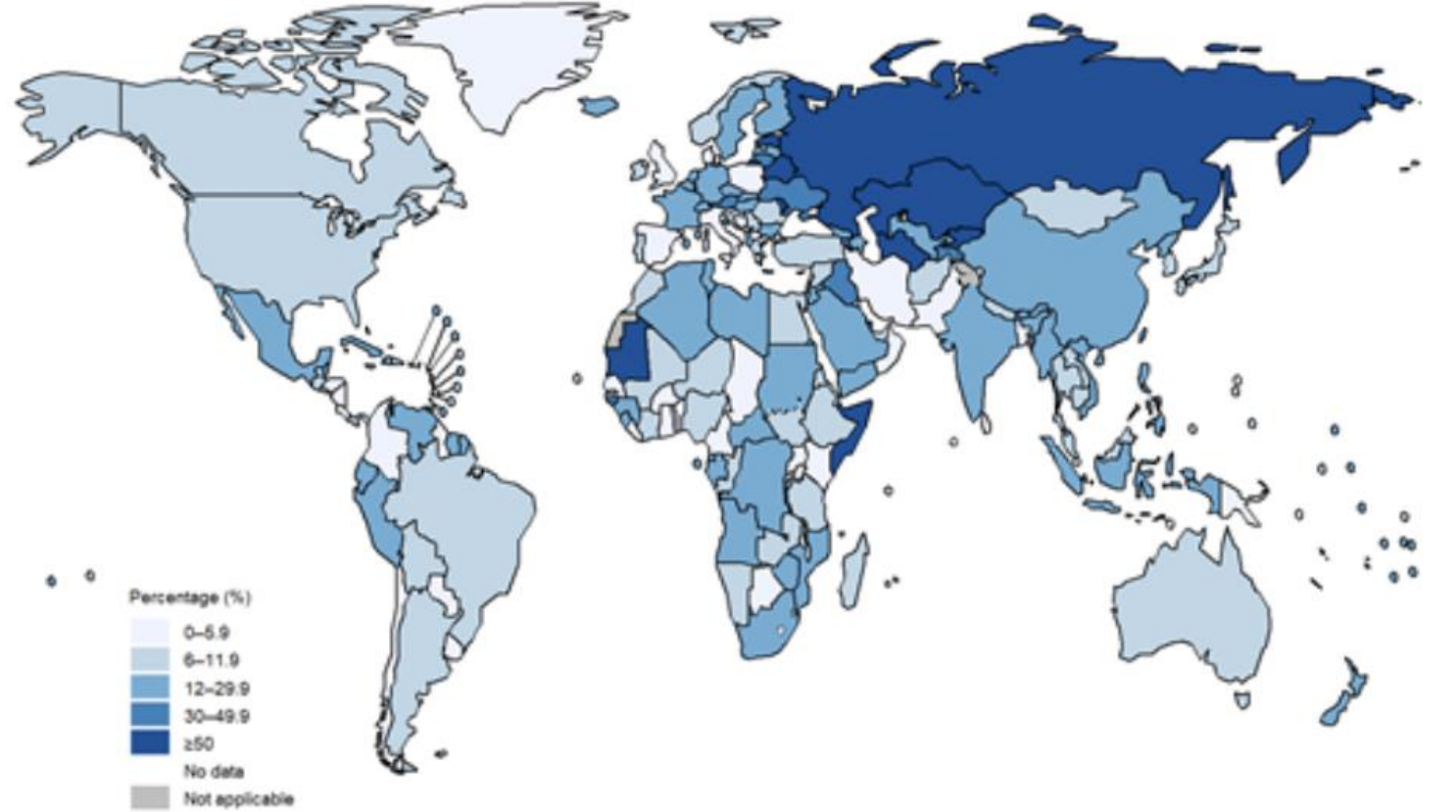
Daha önce TB tedavisi görmemiş olan TB'li kişilerin RD/ÇİD-TB'ye sahip olma yüzdesi

- Daha önce TB tedavisi görmemiş kişiler (yeni vakalar) için en iyi tahminler DSÖ Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgelerinde %3'ten az ile Avrupa Bölgesi'nde %24 arasında değişmektedir



Daha önce TB tedavisi görmüş olan TB'li kişilerin RD/ÇİD-TB'ye sahip olma yüzdesi,2023

- Daha önce TB tedavisi görmüş kişiler için en iyi tahminler Doğu Akdeniz Bölgesi'nde %8,4 ile Avrupa Bölgesi'nde %54 arasında değişmektedir
- Ülke düzeyinde en yüksek oranlar:
 - Rusya Federasyonu
 - Doğu Avrupa
 - Orta Asya'daki çeşitli ülkelerde bulunmaktadır



Evaluation of mycobacterial microscopy and culture results from clinical samples: A five-year analysis

Ahmet BALIKÇI¹(ID)
Mehmet ERBAKAN²(ID)
Aylin BABALIK³(ID)

¹ Clinic of Microbiology, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

² Clinic of Family Medicine, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, İstanbul, Türkiye

³ Clinic of Tuberculosis, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

- Mikrobiyoloji laboratuvarına 2019-2024 yılları arasında 62,456 klinik örnek kabul edilmiştir
- İlaç duyarlılık testi BACTEC MGIT 960 sistemiyle yapılmıştır
- Antibiyotik direnç oranları :
 - İzoniazid direnci 154 (%7)
 - Rifampisin direnci 140 (%6,4)
 - Etambutol direnci 18 (%0,8)
 - Streptomisin direnci 120 (%5,5)
 - Dört ilaç direnci 91 (% 4,1)

Table 2. Antimicrobial resistance rates between 2019-2023

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
RIF	45	33	17	31	14	140 (6.4%)
INH	28	36	17	39	34	154 (7.1%)
INH+ETM	4	2	0	2	0	8 (0.3)
INH+SM	19	10	9	17	7	62 (2.8%)
INH+ETM+SM	1	0	1	3	1	6 (0.2%)
INH+RIF+ETM+SM	35	14	8	25	9	91 (4.1%)
SM	46	17	13	29	15	120 (5.5%)
ETM	3	2	3	4	6	18 (0.8%)
All sensitive	478	308	280	460	348	1564 (72.1%)
Total	659	422	348	610	434	2169

INH: Isoniazid, RIF: Rifampicin, ETM: Ethambutol, SM: Streptomycin.

Balıkçı A, Erbakan M, Babalık A. Evaluation of mycobacterial microscopy and culture results from clinical samples: A five-year analysis. Tuberk Toraks 2024;72(3):185-190.

İlaç Direnci Gelişimi Mekanizması ve Tanımları

- İlaç direnci, TB basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur
- Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar
- Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlara ulaşır
- Tedavideki hatalar;
 - Standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması
 - Yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları
 - Düzensiz ilaç kullanımı
 - İyileşmeyen rejime ilaç ekleme
 - Düşük doz ilaç kullanımı
 - Hastanın gastrointestinal emilim sorunları
 - Kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı gibi insan ürünü hatalar klinikte dirençli TB'nin ortaya çıkmasına neden olur

İlaç Direnci Gelişimi Mekanizması ve Tanımları

- Dirençli TB hastaları da basili bulaştırmaktadır
- Basiller dirençli olduğu için bu basili alıp enfekte olanlar da ilaca dirençli basille enfeksiyon oluşur
- Hastalananlarda da ilaca dirençli TB görülmektedir
- Bu nedenle dirençli TB, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur

İlaç Direnci Mekanizmaları



İlaç Direnci Mekanizmaları

- **Genetik Mutasyonlar:**

Mycobacterium tuberculosis 'un mutasyonlar sonucu direnç geliştirmesi

- **Efflux Pompası Mekanizmaları:**

Bakterinin ilaçları dışarı atarak direnç kazanması

- **Enzimatik Değişiklikler:**

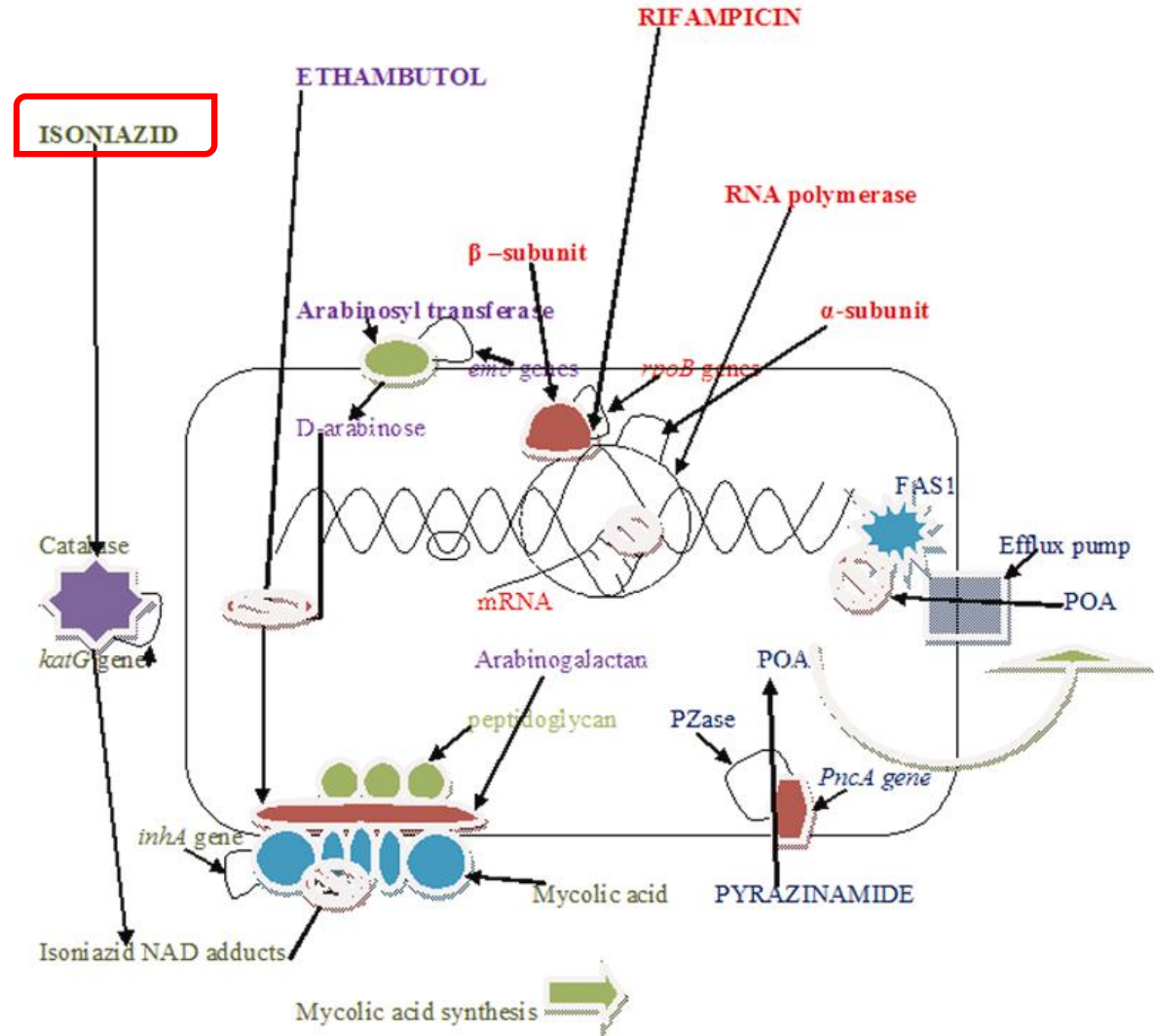
İlaçları parçalayan enzimlerin üretimi

- **Diğer Direnç Mekanizmaları:**

Hücre duvarı geçirgenliği, hedef modifikasyonu vb.

İsoniazid

- Genelde inaktif formda bulunur
- Vücutta **KatG** enzimi (katalaz/peroksidaz) tarafından aktif forma dönüştürülür



- Jessy Lallungawi Khawbung, Durbba Nath, Supriyo Chakraborty, Drug resistant Tuberculosis: A review, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Volume 74, 2021,101574, ISSN 0147-9571,
- Ayanwale O Abraham, Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. 2020 - 7(5). AJBSR.MS.ID.001181

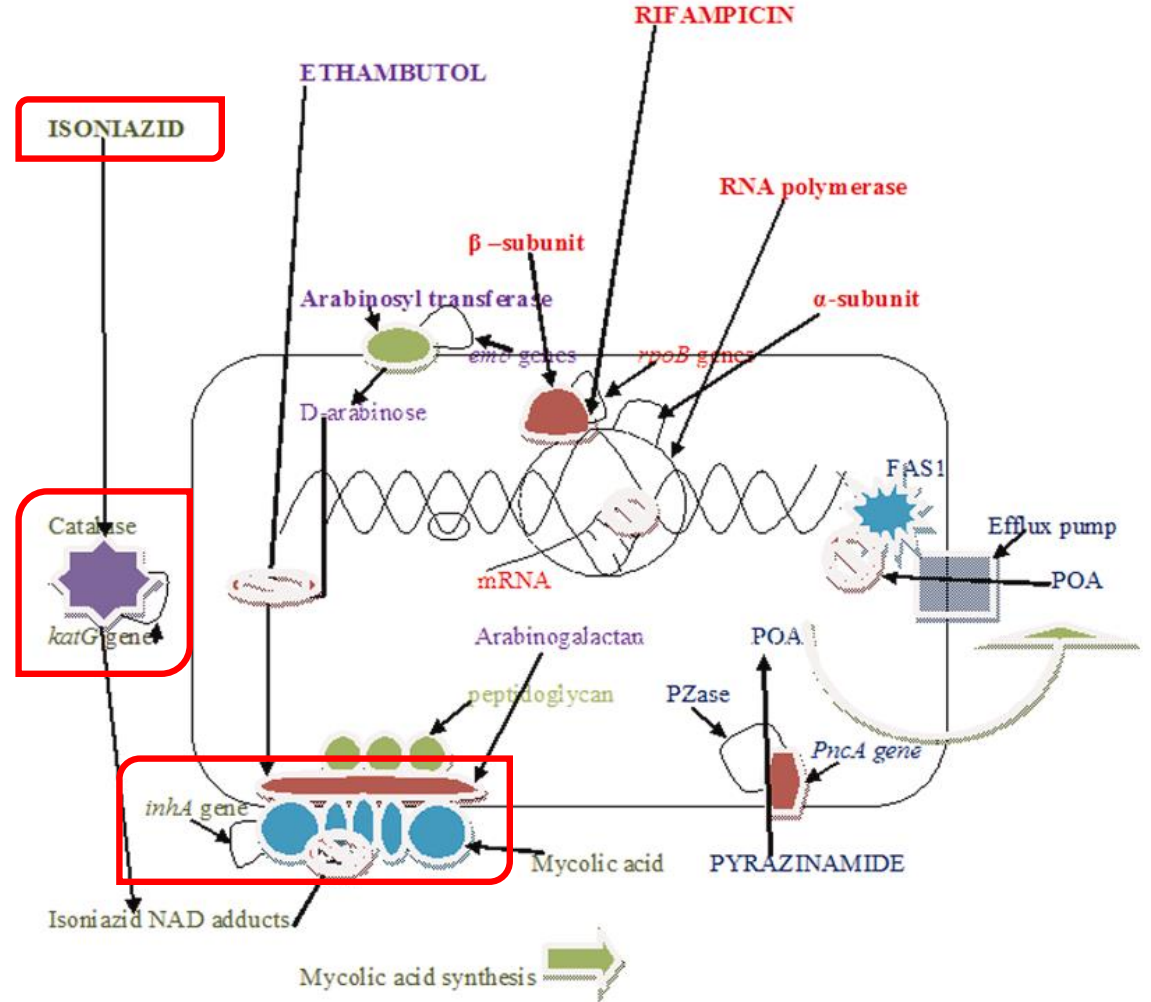
İsoniazid Direnç Mekanizması

KatG Gen Mutasyonları:

- İsoniazid direncinin en yaygın nedeni **KatG** genindeki S315T mutasyonudur
- İlacın etkisini azaltan düşük afiniteli bir izoniazid ürünü oluşmasına neden olur

inhA Gen Mutasyonları:

- inhA aktif bölgesindeki konformasyonel değişiklikler, İsoniazid'in bağlanmasını engelleyebilir
- Aynı gen bölgesine hedeflenen etiyonamid gibi diğer ilaçlar da etkilenebilir



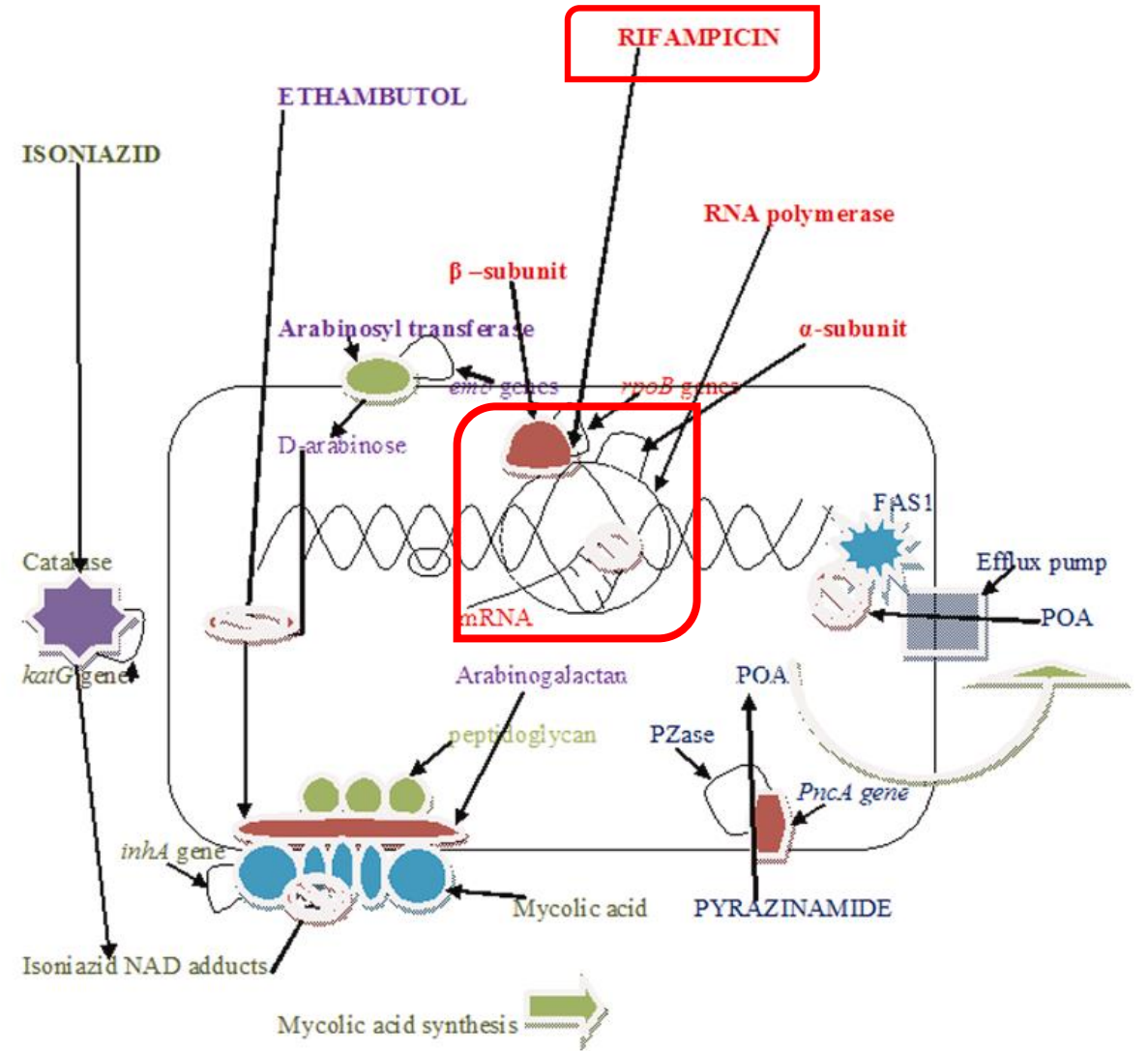
- Jessy Lallungawi Khawbung, Durbba Nath, Supriyo Chakraborty, Drug resistant Tuberculosis: A review, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Volume 74, 2021,101574, ISSN 0147-9571,
- Ayanwale O Abraham, Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. 2020 - 7(5). AJBSR.MS.ID.001181

Rifampisin

- Rifampisin, 1970'lerde çoklu ilaç tedavisine eklenen lipofilik bir antibiyotik
- Hem yavaş hem de aktif olarak büyüyen tüberküloz bakterilerine karşı inhibitör etkiye sahiptir

Etkime Mekanizması:

- Rifampisin, RNA polimeraz enziminin β -alt birimine bağlanarak mRNA uzamasını engeller
- Bakterilerin genetik materyallerini kopyalamalarını önler



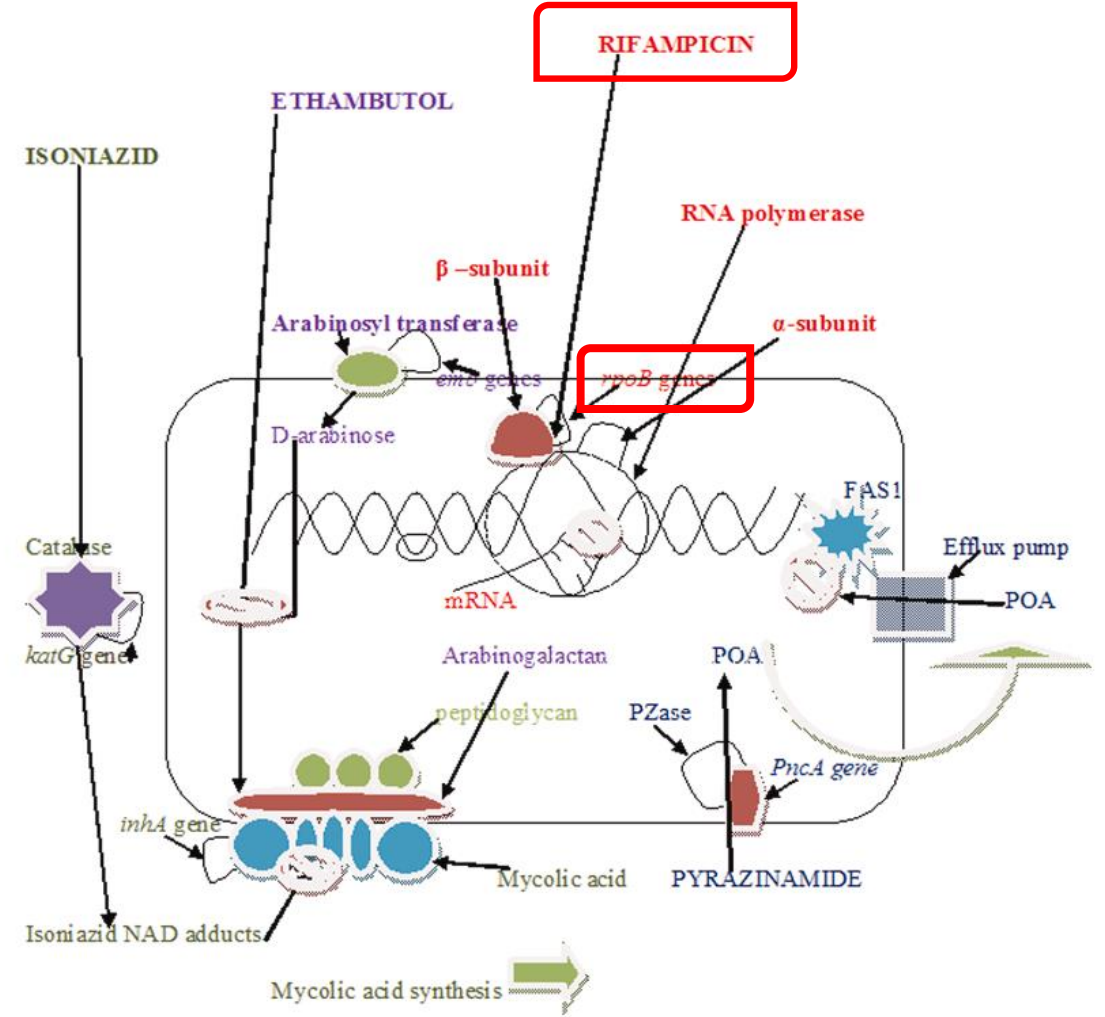
Rifampisin Direnç Mekanizması

rpoB Gen Mutasyonları:

- Genellikle **rpoB** genindeki mutasyonlardan kaynaklanır
- Bu mutasyonlar, rifampisinin RNA polimeraza bağlanma afinitesini azaltır

Spesifik Mutasyon Bölgeleri:

- Direnç çoğunlukla **rpoB** geninin 516, 526 veya 531 kodonlarındaki mutasyonlarla ilişkili



İlaç Direncinden Şüphelenmek ve Sevk

RD/ÇİD/YİD-TB'den şüphelenilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

1.Önceden tedavi görmüş olgu

- Tedavi başarısızlığından gelen olgularda ilaç direnci en yüksektir; nüks ve takip dışı kalıp dönen olgular da direnç şüphesi ile sevk edilir/hızlı R direnci çalışılır

2.İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta

- Özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri

3.Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması

4.Düzensiz tedavi almış hasta

5.Önceden tedavi görmüş bir hasta ile temas öyküsü olması

6.Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta

7.Tedavi sırasında hastanın iyileşmediğine karar verilmesi

İlaç Direncinden Şüphelenmek ve Sevk

Sevk işlemi:

- Sevk edilirken il sağlık müdürlüğüne ve hasta nakli yapıldıktan sonra TBDB'ye bildirim yapılır
 - VSD hekimi tarafından referans hastaneye bilgi verilir
 - Randevu alınarak sevk tarihi belirlenir
 - Hastanın bakteriyolojik durumunu göre sevk aracı belirlenir
 - Halen ARB pozitif ise ambulansla sevk edilmelidir
 - VSD hekimi tarafından hastanın ikinci basamaktaki doktoruna gerekli bilgiler verilir

İlaç Direncinden Şüphelenmek ve Sevk

Sevk İşlemi:

- Hastanın nakil işlemleri esnasında 112 personeli için gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri de anlatılır
- Bulaştırıcı hastaya cerrahi maske, personel ve sağlıklı kişilere solunum maskesi takılır
- Hastaya bilgi verilir
- Hastanede yatıyor ise, belirtilen tarih ve saatte hastaneden alınarak, evinde ise, evinden 112 ile alınarak sevki sağlanır
- Hastanın nakil esnasında cerrahi maske takması önerilir
- Hastanın VSD'deki dosyasının fotokopisi, laboratuvar sonuçları ve sevk nedenini içeren epikrizi hazırlanarak, hastanedeki epikrizi ile birlikte referans hastaneye hasta ile birlikte gönderilir

Tanı Yöntemleri

Mikrobiyolojik tetkikler:

- Hastaya hızlı moleküler test ile R ya da HR direnci çalışılır. Bunun sonucu ile hızla uygun tedavi başlanır
- R direnci varsa, moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır
- Katı ve sıvı besiyerlerine yapılan ekimlerde üreyen kültür örneğinde TB – TDM ayrımı test edilir
- Fenotipik İDT ile HRSE direnci çalışılır

Tanı Yöntemleri

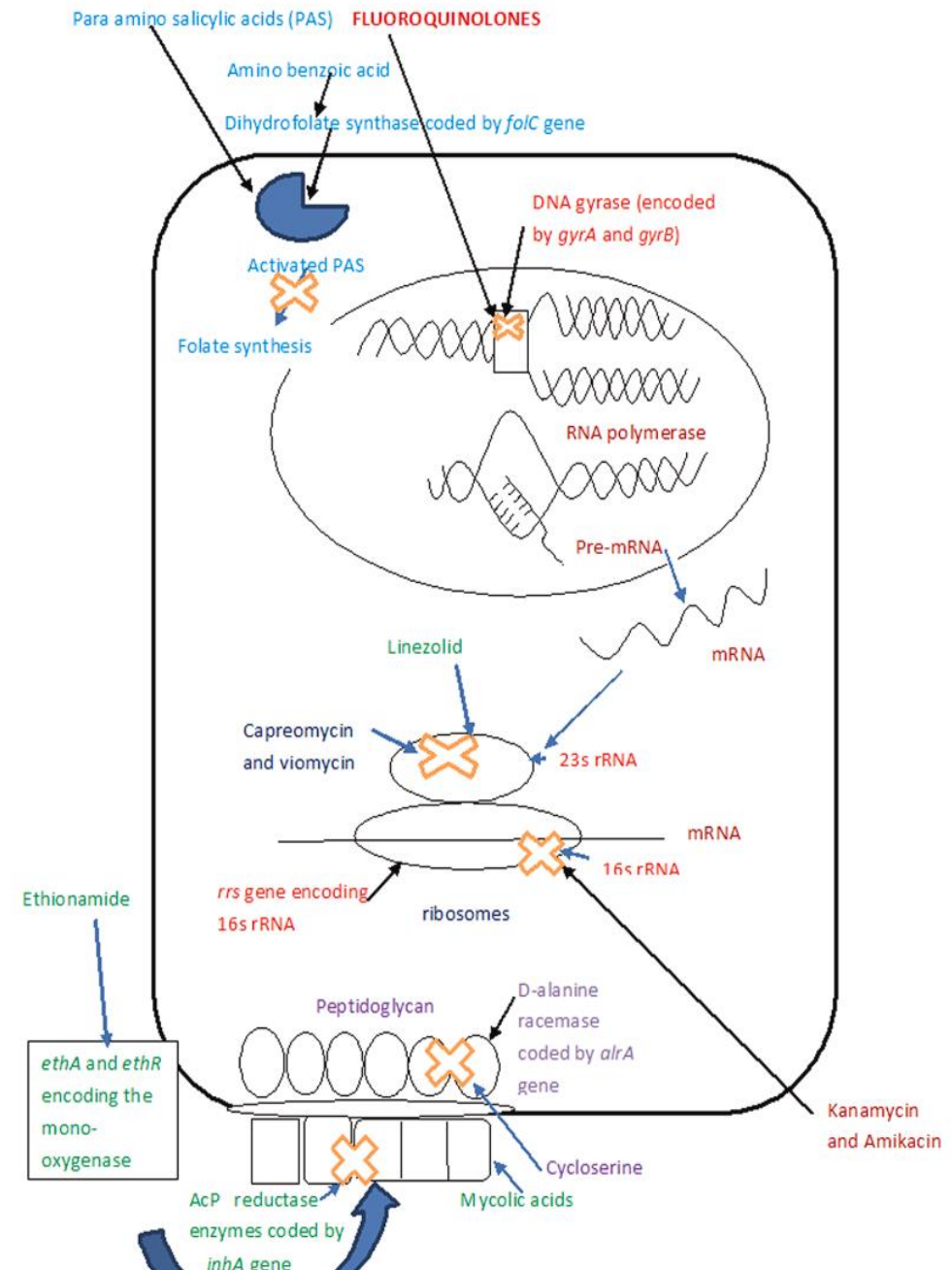
Mikrobiyolojik Tetkikler:

- R direnci varsa fenotipik İDT ile ikinci seçenek TB ilaçlarına ve Z'ye duyarlılık testi de yapılır
- Birinci seçenek ilaçlara duyarlılık testinin tedavi başlangıcında her hastaya yapılması idealdir
- Hasta yönetimindeki yeri yanında İDT ülkede uygulanan TB kontrol programının değerlendirilmesi ve ilaç direnç sürveyansı için de gereklidir
- Başlangıçta İDT yapılmış olsun ya da olmasın, hastada 3 ay sonra kültür pozitifliği saptanırsa bu kültürden de İDT yapılır

Tüberküloz İlaçları Arasında Çapraz Direnç

- AMK direnci KAN direncine yol açar, tersi de doğrudur
- AMK ve KAN direnci olanlar KAP'a dirençli olabilir ya da olmayabilir
- Bir kinolona direnç geliştiğinde diğer bütün kinolonlara direnç vardır, fakat bu çapraz direnç tam olmayabilir
- Ofloksasine dirençli bazı suşlar moksifloksasine duyarlı olabilir
- RİF dirençli suşların yaklaşık %80'i RBT'ye de dirençlidir
- RBT dirençlilerin tümü RİF dirençlidir
- Düşük düzey İNH direnci varken ETH ile çapraz direnç olabilir

Tedavi de ilaç etki mekanizmaları



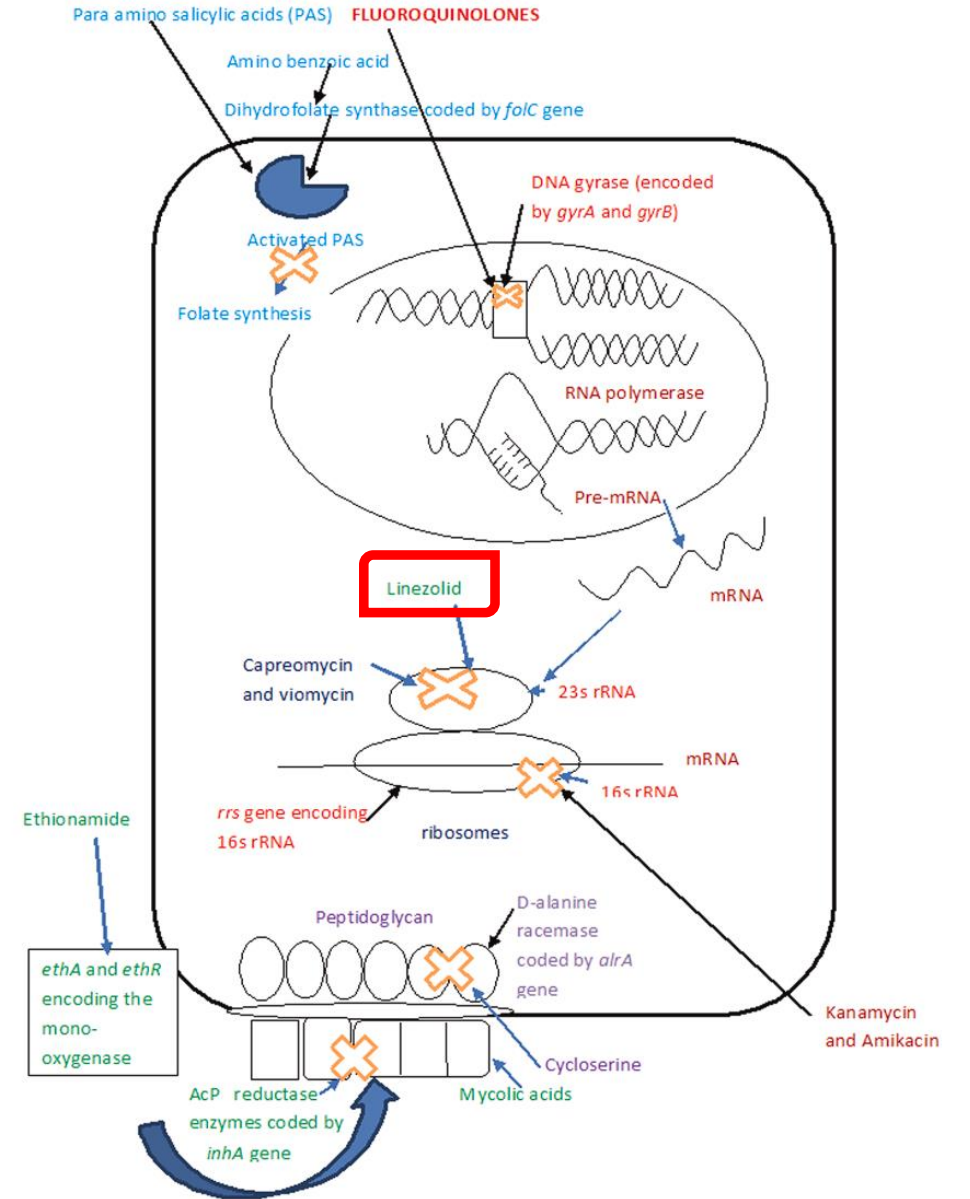
Linezolid

- **Etki mekanizması:**

- Protein sentezini inhibe eder

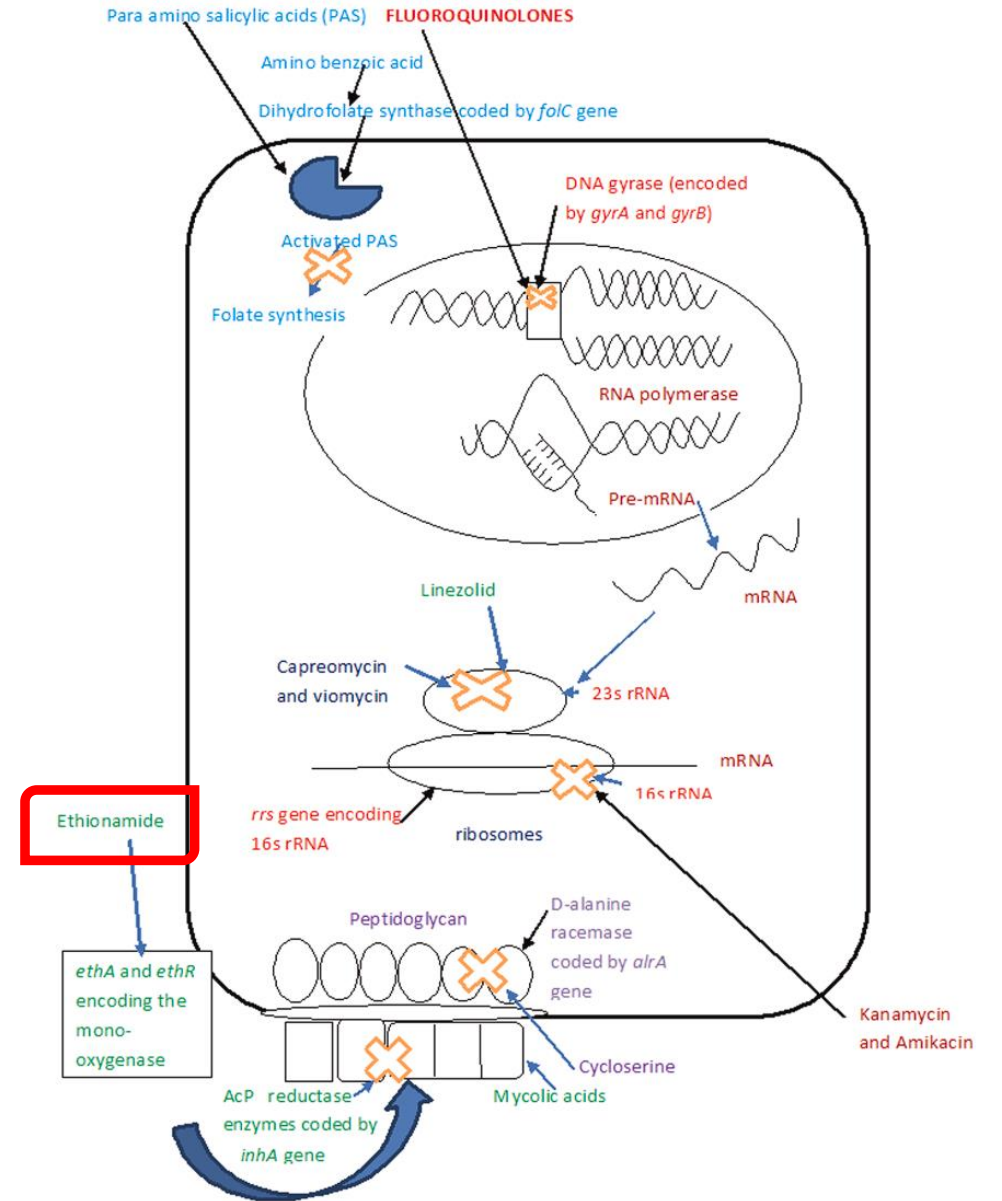
- **Etkilen ilaçlar:**

- Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Linezolid serotonin sendromunu riskini artırır
- MAO inhibitörleri: Hipertansif kiriz riski olabilir
- Psikiyatrik ilaç kullanan hastalarda dikkatli olunmalı ve tedavi sırasında serotonin sendromu belirtileri izlenmeli



Etionamid

- **Etki mekanizması:**
 - Mykolik asit sentezini inhibe eder
- *etA*, *etR* ve *inhA* genlerindeki mutasyonlar direnç oluşumuna yol açabilir



Bedaquiline

- 1960'lardan günümüze yeni antitüberküloz ilaçların keşfindeki gelişmeler kısıtlyken 40 yılı aşkın bir süre sonra ilk kez ÇİD-TB tedavisinde kullanım için '**Bedaquiline**' Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2012 yılında onay almıştır
- Farelerde yapılan deneylerde :
 - Bedaquiline rifampisinden daha üstün sterilize edici aktiviteye sahip olduğu
 - Çoklu ilaç rejimlerinde tedavi için gereken tedavi süresini kısalttığı saptanmıştır

Bedaquiline

- **Etki mekanizması :**

- ATP sentaz inhibitörü
- Hücre içi ATP düzeylerini azaltarak , mikobakteriyel ATP sentazın proton pompa inhibisyonuna neden olur

- **Etkilenen ilaçlar:**

- Makrolidler, florokinolonlar, antipsikotikler ile QT uzaması riski artabilir
- CYP3A4 indükleyiciler ve inhibitörler (Rifampin, ketakanazol) : Bedaquiline plazma düzeyini değiştirerek etkinlik veya toksisiteyi arttırabilir

Delamanid

- Bedaquilineden sonra onay alan ikinci yeni tüberküloz ilacıdır
- 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından devam eden klinik deneyler beklenirken faz IIb çalışmasından elde edilen veriler ile ÇİD tedavisine yönelik tıbbi ihtiyaçla şartlı onay almıştır
- Ülkemizde kullanımını bedaquiline ile benzer olarak ÇİD-TB tedavisi uygulayan 4 hastahanenin uzman hekimlerinden onay alınarak uygulanır

Kadura, S, King, N, Nakhoul, M, Zhu, H, Theron, G, Köser, C.U, Farhat, M. (2020). Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(8), 2031-2043.

Delamanid

- **Etki Mekanizması:** Hücre duvarı sentezini inhibe eder
- MTB kuru ağırlığının üçte birini oluşturan bir hücre duvarı lipidi olan ketomikolatın sentezini inhibe eder
- Verimli bir şekilde çalışabilmesi için, Delamanid'in ddn geni tarafından kodlanan F420 bağımlı nitro redüktaz enzimi tarafından açılması gerekir
- Fgd1 ve ddn genlerindeki mutasyonlar, dirençli suşlara yol açma ve ayrıca Protamanid'e çapraz direnç oluşturma ile ilişkilidir

Pretamanid

- 2019'da FDA tarafından onaylanmıştır
- Son 40 yılda onaylanan üçüncü anti-TB ilacıdır
- **Etki Mekanizması:**
 - Aktif olarak çoğalan basillerde mikolik asit sentezini inhibe eder
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği direnç nedeni olabilir

Florokinolonlar (Levofloksasin, Moksifloksasin)

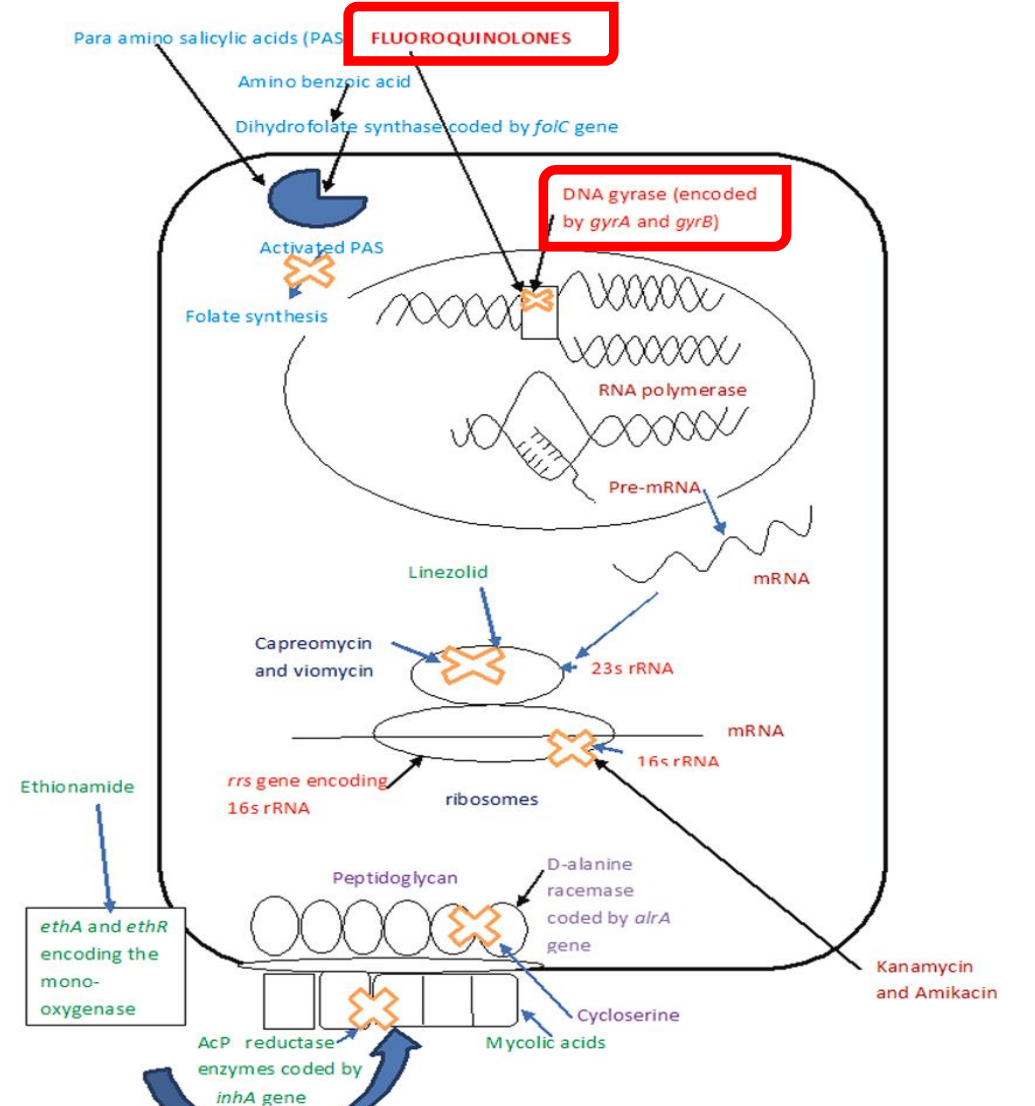
• Etki Mekanizması:

- DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonuna etki eder
- DNA giraz inhibitörü

• Etkilenen ilaçlar:

- Antiasitler : emilimi azaltır
- NSAID nöbet riskini arttırabilir

• Genetik mutasyonlar (*gyrA* ve *gyrB*) direnç oluşumuna yol açar

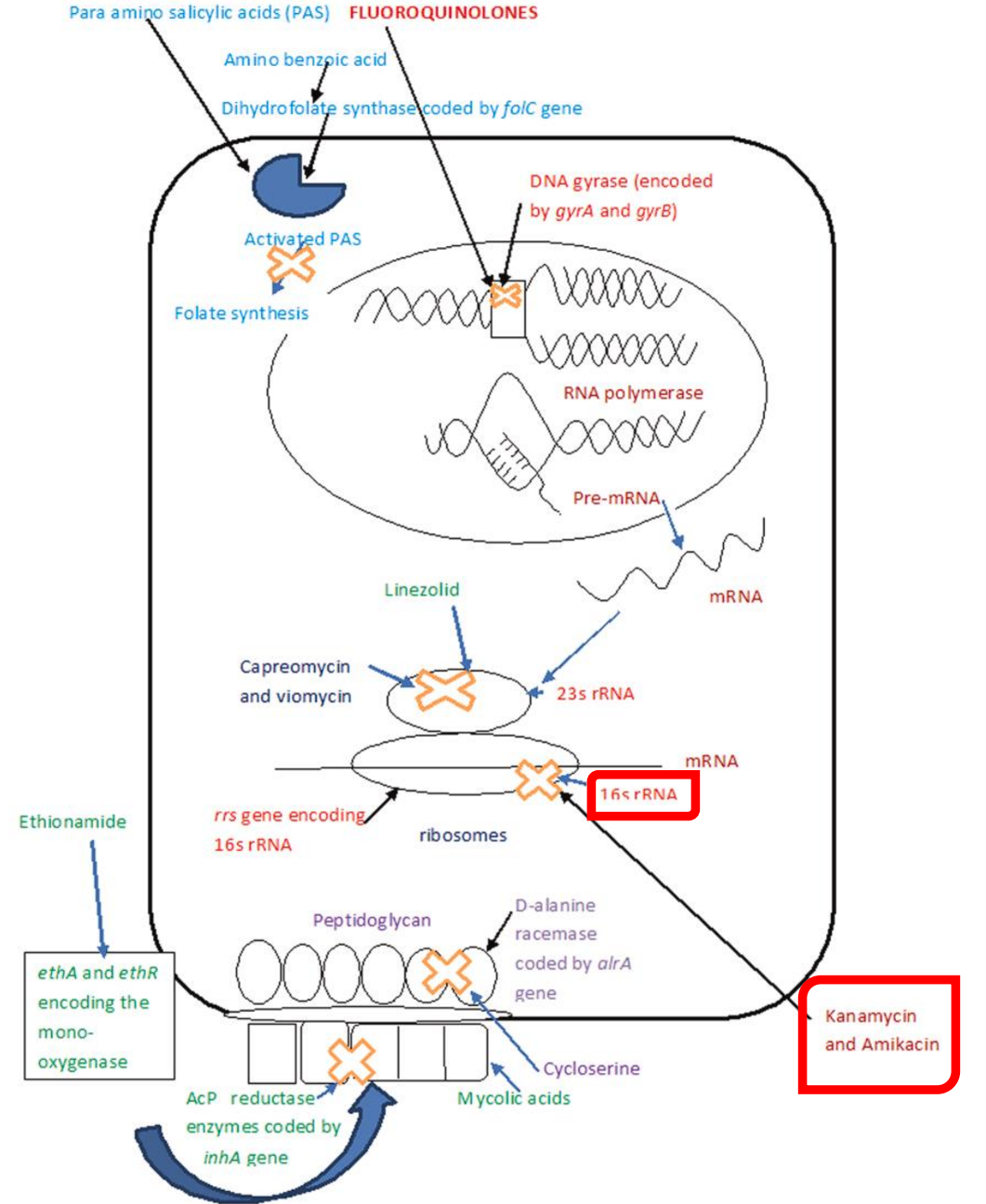


Karbapenemler (Meropenem, İmipenem)

- **Etki mekanizması:**
 - Hücre duvarı sentezini inhibe eder
- **Etkilenen ilaçlar:**
 - Karbapenemler valproat düzeylerini ciddi şekilde azaltabilir ve nöbet riskini arttırır

Amikasin/Kanamisin

- **Etki mekanizması:**
 - Protein sentezini inhibe eder
- **Etkilenen ilaçlar:**
 - Vankomisin ve amfoterisin B nefrotoksisite riski artabilir
 - Ototoxik ilaçlar (furasemid) işitme kaybı riski artabilir
- 16S rRNA genindeki mutasyonlar direnç oluşumuna yol açabilir



Klofazimin

- **Etki mekanizması:**

- Hücre zarında hasar oluşturarak etki eder
- *M. Tuberculosis*'in elektron taşıma zincirini hedef alarak etki gösterir

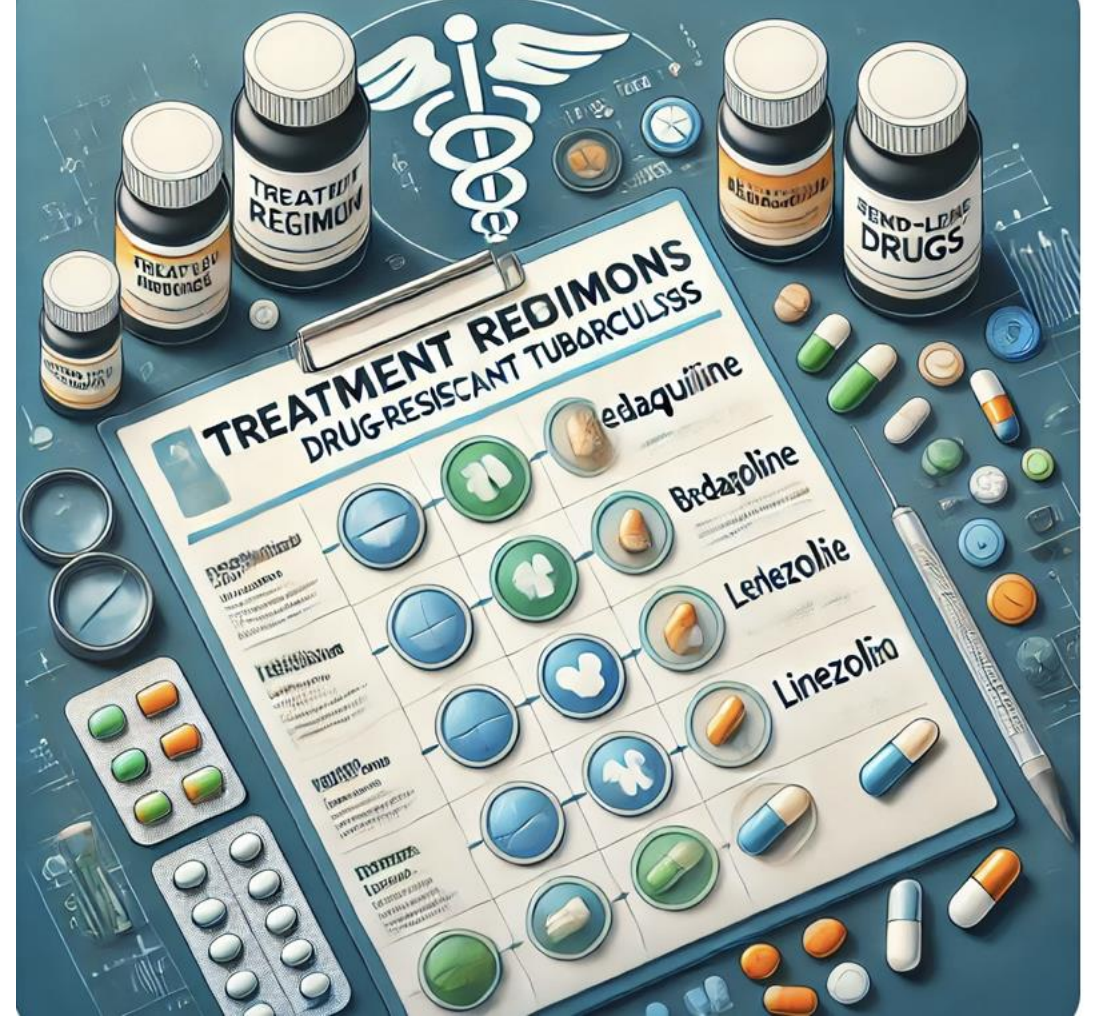
- Klofazimin kullanımına bağlı olarak bakterinin bir dışa atım pompasını kodlayan mmpL5 geninde mutasyon oluşması ile direnç gelişebilmektedir

- **Etkilenen ilaçlar:**

- QT uzamasına neden olan diğer ilaçlar ile kombine kullanıldığında QT uzaması riski artar

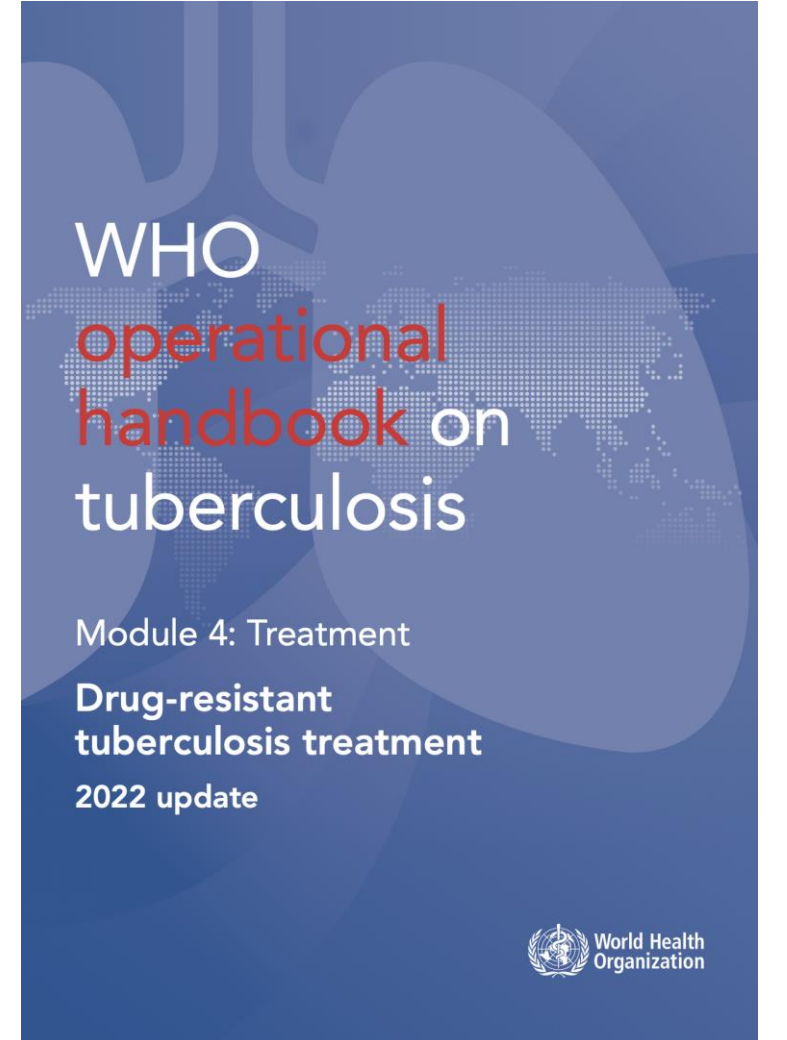
Tedavi Stratejileri

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi
- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi



Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi

- 1- 6 Aylık BPaLM Rejimi (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moksiloksasin)
- 2- 9 Aylık Oral Tedavi Rejimi (4-6 Bdq- Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd (2ay)/ 5 Lfx/Mfx- Cfz-Z-E)
- 3- 18 Aylık Uzun Tedavi Rejimi



1- 6 Aylık BPaLM Rejimi: (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moksifloksasin)

- WHO ilaca dirençli tüberküloz tedavisi için kısa süreli bir tedavi rejimi olan BPaLM rejimini önermektedir
- BPaLM Rejimi için uygun hastalar:
 - İlaça dirençli TB tanısı almış kişiler
 - 14 yaş ve üzeri hastalar
 - BPaLM ilaçlarına direnç göstermeyen veya bu ilaçları 4 haftadan uzun süre almamış hastalar
- Tedavi süresi standart 6 aydır
- Moksifloksasin olmadan BPaL rejimi uygulandığında tedavi 9 aya uzatılabilir

1- 6 Aylık BPaLM Rejimi: (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moksifloksasin)

- Bedaquiline: ilk 2 hafta 400mg/gün, sonrasında haftada 3 kez 200mg/gün
 - Pretomanid: 200 mg/gün
 - Linezolid: 600 mg/gün
 - Moksifloksasin: 400mg/gün
-
- Gebe, emziren ve ciddi kalp hastalığı olan kişilerde bu tedavi rejimi kullanılmaz

2- 9 Aylık Oral Tedavi Rejimi (4-6 ay Bdq- Lfx/Mfx- Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd (2ay)/ 5 Lfx/Mfx- Cfz-Z-E)

- **Uygunluk kriterleri:**

- Rifampisin dirençli veya ÇİD-TB tanısı olan hastalar
- Florokinolon direnci olmayan hastalar
- Rejime dahil edilen ilaçlara direnç gösterilmemiş olmalı

4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Initial phase: 4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

Continuation phase: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Etionamidli rejim

4-6 Bdq_(6 m)-Lzd_(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Initial phase: 4-6 Bdq_(6 m)-Lzd_(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh

Continuation phase: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Linezolidli rejim

3-18 Aylık Uzun Tedavi Rejimi

- RD-TB ve ÇİD-TB hastaları için 18-20 aylık uzun tedavi rejimi 6 aylık BPaLM ve 9 aylık oral tedavi rejiminden fayda görmeyen hastalara önerilir
- **Uygunluk kriterleri:**
 - Florokinolon ve grup A ilaçlara direnç
 - Kısa rejimlerde kullanılan ana ilaçlara karşı intolerans
 - Yaygın akciğer veya ciddi ekstrapulmoner TB hastaları

3-18 Aylık Uzun Tedavi Rejimi

- **Grup A:**

- Levofloksasin (Lfx) veya moksifloksasin (Mfx)
- Bedaquiline (Bdq)
- Linezolid (Lzd)

- **Grup B:**

- Klofazimine (Cfz)
- Cycloserine(Cs) veya Terizidone(Trd)

- **Grup C:**

- Ethambutol (E)
- Delamanid (Dim)
- Prazinamid (Z)
- Imipenem-clastatin (Imp-Cln) veya meropenem
- Amikasin (Am) veya Streptomisin (S)
- Etionamide (Eto) veya Protionamid (Pto)
- P-aminosalisilik asit (PAS)

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi İlaç Dirençli Tüberküloz Tedavisi

- RD dışı ilaç direnci durumlarında tedavi
- RD/ÇİD-TB tedavisi:
 - Kısa süreli rejim
 - Uzun süreli rejim



RD Dışı İlaç Direnci Durumlarında Tedavi

- **S, E ya da SE direnci varlığında (HRZ duyarlı ise):**
 - 2 ay HRZ ve 4 ay HR tedavisi yeterlidir
- **Tek İNH direnci ya da İNH+SM direnci :**
 - İdamede HRE kullanılır ve tedavi süresi 9 aya tamamlanır
- **İNH ve EMB direnci:**
 - İNH, RİF, PZA, SM ve kinolon başlanır
 - İdamede 9 ay HR + kinolon

RD Dışı İlaç Direnci Durumlarında Tedavi

- **İNH ve PZA direnci birlikte :**
 - 2 ay RİF, EMB, SM ve kinolon
 - 10 ay idame tedavi HRE, kinolon
- **İNH, EMB ve PZA ya da İNH, EMB, PZA ve SM:**
 - İlk 2-3 ay için RİF, kinolon, oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç
 - Parenteral ilaç kesildikten sonra idamede 9-12 ay tedavi
- **PZA direnci (M. bovis'te de görülür):**
 - İNH, RİF, EMB, SM ile 2 ay
 - İdame 7 ay HR

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- RD/ÇİD-TB saptanan hastalarda majör ilaçlarla tedavi yapılmaz
- RD/ÇİD-TB saptandığı zaman, birinci seçenek ilaçlarla TB tedavisi sonlandırılır ve ikinci seçenek ilaçlarla tedaviye başlanır
- Moleküler ve fenotipik yeni ilaç duyarlılık sonuçları çıkınca tedavi rejimi yenilenir

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- ÇİD-TB tedavisinde kısa süreli ya da uzun süreli rejim uygulanır
- RD saptanmış hastada kinolon ve parenteral ilaç direnci moleküler yöntemle hızla çalışılır
 - Kinolon ya da parenteral ilaç gruplarından birine direnç varsa uzun süreli tedavi rejimi
 - İkisi de duyarlı ise kısa süreli tedavi rejimi uygulanır

RD/ÇİD-TB Tedavisi

Tüm kısa süreli ÇİD-TB ilaçlarının (izoniyasid- direnci dışında) duyarlılık testleri ile hassas olduğu doğrulanmış hastalar veya bu ilaçların etkili olduğunun kabul edildiği hastalar

İkinci sıra ÇİD-TB ilaçlarına bir aydan uzun süre maruziyet olmaması.

Kısa süreli ÇİD-TB tedavi rejiminde kullanılan hiçbir ilaca intolerans veya toksisite riski (ilaç-ilaç etkileşimi) olmaması.

Gebelik durumunun dışlanması.

Sadece pulmoner hastalık varlığı.

Tüm kısa süreli ÇİD-TB ilaçlarının ulaşılabilir olması.

EVET

Kısa süreli ÇİD-TB
rejimi

Başarısız rejim,
ilaç intoleransı,
iki aydan uzun
süre ara verip
dönen, dışlama
kriterinin ortaya
çıkması

HAYIR

Uzun süreli (bireyselleştirilmiş)
ÇİD-TB rejimi

RD/ÇİD-TB Tedavisi

Kısa süreli ÇİD-TB tedavisine başlama kriterleri:

- Primer R ya da ÇİD TB tanısı olan
- Kinolon ve parenteral ilaç direnci olmayan
- Daha önce ikinci seçenek TB ilacı kullanmamış olan
- Standart önerilen tedavi rejimini kullanacak olan hastada başlanır

Tedaviye alınmayacak grup:

- Gebeler
- Akciğer dışı TB
- Kreatinin klirensi $<30\text{ml/dk}$

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- Kısa süreli tedavi rejimi 9 ay sürelidir
- **Kısa Süreli Rejim:** Başlangıç dönemi + İdame dönemi
- **Başlangıç dönemi:** İlk 4 ay
 - Amikasin
 - Yüksek doz İNH
 - Protionamid
 - Moksifloksasin
 - Etambutol
 - Pirazinamid
 - Klofazimin
- Bakteriyolojik konversiyon sağlanamazsa bu 4 aylık başlangıç dönemi 6 aya kadar uzatılabilir

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- **Kısa Süreli Rejim:** Başlangıç dönemi + İdame dönemi
- **İdame dönemi:** 5 ay süreyle
 - Moksifloksasin
 - Etambutol
 - Pirazinamid
 - Klofazimin
- Kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilemeyenlere ya da tedavi sürerken ilaç direnci çıkanlara uzun süreli ÇİD-TB tedavisi verilir

RD/ÇİD-TB Tedavisi

• Kısa Süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri:

	Süre	Tedavi
Başlangıç Dönemi	<ul style="list-style-type: none">• 4 Ay• Bakteriyolojik konversiyon sağlanamazsa bu 4 aylık başlangıç dönemi 6 aya uzatılabilir	<ul style="list-style-type: none">• Amikasin• Yüksek doz İNH• Protionamid• Moksifloksasin• Etambutol• Pirazinamid• Klofazimin
İdame Dönemi	<ul style="list-style-type: none">• 5 Ay	<ul style="list-style-type: none">• Moksifloksasin• Etambutol• Pirazinamid• Klofazimin

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- **Uzun Süreli Rejim:**
 - Kısa süreli tedavi rejimi verilemezse uzun süreli rejim başlanır
- **Uzun süreli tedavi rejiminde:**
 - Hastanın tedavi öyküsü
 - İlaç duyarlılık testi sonuçları
 - Kaynak olgu varsa onun ilaç duyarlılık testi sonuçları
 - Yaşadığı yerdeki ilaç direnci durumu göz önüne alınarak her olgu için bireysel tedavi rejimi planlanır

RD/ÇİD-TB Tedavisi

- ÇİD-TB hastasının rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır
 - **Aktif ilaç:** İlaç duyarlılık testinde (İDT) duyarlı olan ve daha önce kullanmadığı ilaçlar
 - **Aktivitesi şüpheli ilaç:** Daha önce kullandığı fakat **İDT**'de duyarlı bulunan ilaçlar
 - **İnaktif ilaç:** Hem dirençli hem de daha önce kullanmış olduğu ilaçlar olarak kabul edilir
- “Dirençli TB tedavisinde ilaçların gruplandırılması” başlığı altında yer alan ilaçlardan tedavi rejimi belirlenir
- Çapraz ilaç direnci dikkate alınmalıdır
- İlaç dozları hastanın kilosuna göre ayarlanır

Dirençli TB Tedavisinde İlaçların Gruplandırılması

Grup A- Kinolonlar (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)

- Levofloksasin
- Moksifloksasin
- Gatifloksasin

Grup B- İkinci grup enjeksiyon ilaçları
(Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)

- Amikasin
- Kapreomisin
- Kanamisin

Grup C- Diğer temel ikinci seçenek ilaçlar (Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç kullanılır)

- Etyonamid/ Protionamid
- Sikloserin/ Terizidon
- Linezolid
- Klofazimin

Grup D- (Yukarıdaki ilaçlar yetersizse D2, D3'ten ilaçlar eklenir)

- D1. Z, E, Yüksek doz H
- D2. Bedakuilin, Delamanid
- D3. PAS, İmip/Cilast., Meropenem, Amoks/Klavulanat, Thioasetazon

RD/ÇİD-TB Tedavisi

• Uzun Süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri:

	Süre	Özellikler
Başlangıç Dönemi	En az 4 ay süresince balgam kültürleri sürekli negatif olana kadar	<ul style="list-style-type: none">• Yan etkilerin yakın takibi• En azından beş ilaç kullanılmalı• Parenteral ilaç içeren rejim olmalı
İdame Dönemi	Kültür negatifleştikten sonra 18 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	<ul style="list-style-type: none">• Daha az yan etki• Genellikle sadece oral ilaçlar



AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline

Payam Nahid, Sundari R. Mase, Giovanni Battista Migliori, Giovanni Sotgiu, Graham H. Bothamley, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, J. Peter Cegielski, Lisa Chen, Charles L. Daley, Tracy L. Dalton, Raquel Duarte, Federica Fregonese, C. Robert Horsburgh, Jr., Faiz Ahmad Khan, Fayez Kheir, Zhiyi Lan, Alfred Lardizabal, Michael Lauzardo, Joan M. Mangan, Suzanne M. Marks, Lindsay McKenna, Dick Menzies, Carole D. Mitnick, Diana M. Nilsen, Farah Parvez, Charles A. Peloquin, Ann Raftery, H. Simon Schaaf, Neha S. Shah, Jeffrey R. Starke, John W. Wilson, Jonathan M. Wortham, Terence Chorba, and Barbara Seaworth; on behalf of the American Thoracic Society, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA SEPTEMBER 2019, AND WAS CLEARED BY THE U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION SEPTEMBER 2019

Yoğun Fazda Kullanılan İlaç Sayısına Göre Tedavi Başarısı ve Ölüm Oranı

No. of Drugs	No. of Patients		Propensity Score–matched Analysis	
	Success/Total (%)	Death/Total (%)	aOR (95% CI)	Risk Difference (95% CI) (%)
For the analysis of success vs. fail*/relapse [†]				
0–2 drugs	1,097/1,236 (88.8)	—	1.0 (reference)	—
3 drugs	1,257/1,407 (89.3)	—	1.7 (1.4 to 2.0)	6 (4 to 7)
4 drugs	1,657/1,817 (91.7)	—	1.2 (1.1 to 2.0)	8 (6 to 9)
5 drugs	926/986 (93.9)	—	3.0 (2.3 to 3.9)	8 (7 to 10)
≥6 drugs	523/568 (92.1)	—	2.3 (1.6 to 3.1)	4 (1 to 7)
For the analysis of death vs. success/fail*/relapse [†]				
0–2 drugs	—	205/1,441 (14.2)	1.0 (reference)	—
3 drugs	—	233/1,640 (14.2)	0.9 (0.8 to 1.1)	–1 (–3 to 1)
4 drugs	—	345/2,192 (15.7)	1.1 (0.9 to 1.2)	–3 (–5 to –1)
5 drugs	—	104/1,090 (9.5)	0.6 (0.5 to 0.7)	–2 (–3 to 0)
≥6 drugs	—	54/622 (8.6)	0.5 (0.4 to 0.7)	2 (–0 to 5)

Definition of abbreviations: aOR = adjusted odds ratio; CI = confidence interval.

*World Health Organization definitions: fail = treatment terminated or need for permanent regimen change of at least two antituberculosis drugs because of: lack of conversion by the end of the intensive phase, bacteriological reversion in the continuation phase after conversion to negative, evidence of additional acquired resistance to fluoroquinolones or second-line injectable drugs or adverse drug reactions.

[†]Relapse was defined as a positive bacteriological culture in the 12 months after treatment completion.

Devam Fazında Kullanılan İlaç Sayısına Göre Tedavi Başarısı ve Ölüm Oranı

No. of Drugs	No. of Patients		Propensity Score–matched Analysis	
	Success/Total (%)	Death/Total (%)	aOR (95% CI)	Risk Difference (95% CI) (%)
For the analysis of success vs. fail*/relapse [†]				
0–1 drug	1,017/1,144 (88.9)	—	1.0 (reference)	
2 drugs	1,272/1,425 (89.2)	—	1.1 (0.9 to 1.3)	1 (–1 to 3)
3 drugs	1,623/1,816 (89.7)	—	1.2 (1.0 to 1.4)	3 (1 to 5)
4 drugs	816/864 (94.4)	—	2.3 (1.7 to 3.1)	3 (1 to 5)
≥5 drugs	346/388 (89.0)	—	1.2 (0.9 to 1.6)	4 (–8 to 1)
For the analysis of death vs. success/fail*/relapse [†]				
0–1 drug	—	187/1,331 (14.0)	1.0 (reference)	
2 drugs	—	193/1,618 (11.9)	0.8 (0.6 to 0.9)	–3 (–5 to –1)
3 drugs	—	307/2,117 (14.5)	1.0 (0.8 to 1.1)	–4 (–5 to –2)
4 drugs	—	78/942 (8.3)	0.5 (0.4 to 0.7)	–1 (–4 to 1)
≥5 drugs	—	37/420 (8.8)	0.5 (0.4 to 0.8)	5 (1 to 8)

Definition of abbreviations: aOR = adjusted odds ratio; CI = confidence interval.

*World Health Organization definitions: fail = treatment terminated or need for permanent regimen change of at least two anti-tuberculosis drugs because of: lack of conversion by the end of the intensive phase, bacteriological reversion in the continuation phase after conversion to negative, evidence of additional acquired resistance to fluoroquinolones or second-line injectable drugs or adverse drug reactions.

[†]Relapse was reported as a positive bacteriological culture in the 12 months after treatment completion.

Özel Koşullarda ve Durumlarda İlaça Dirençli TB Tedavisi

- 1-Gebelikte anti-TB ilaç seçimi
- 2-Emziren hastalarda tedavi seçimi
- 3-Böbrek yetmezliğinde ilaç seçimi
- 4-Epilepsili hastalarda ilaç seçimi

1-Gebelikte Anti-TB ilaç seçimi

- ÇİD TB'nin tedavisi sürerken gebe kalmaktan kaçınılmalıdır
- İkinci basamak ilaçlardan bazıları doğumsal defektlere neden olabilir
- ÇİD-TB tedavisinde doğumsal defekt riski gebeliğin ilk trimestrında en yüksektir
- Klinik olarak stabil minimal hastalığa sahip olunan durumlarda tedavi ikinci trimestıra bırakılabilir

1-Gebelikte Anti-TB ilaç seçimi

İkinci basamak anti-TB ilaçlar		
Kanamisin (Km)		
Amikasin (Am)	D	Gelişmekte olan fetusun kulağına toksik etkisi belgelendirilmiştir. Riskler ve yararlar çok dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. Olanaklı olduğunda kullanmaktan kaçınınız.
Kapreomisin (Cm)	C	Kaçınılması tavsiye edilmektedir. Erişkinlerde kapreomisin ile aminoglikozidlere kıyasla daha az ototoksisite bildirilmiştir. Genel olarak, gebe hastalarda enjektabl ilaçlardan kaçınılmalıdır, ama enjektabl bir ilacın gerekli olduğu yaşamı tehdit eden durumlarda kapreomisin düşünülebilir (kemirgenlerle yapılan çalışmalarda kaburgalarda eğrilikler bildirilmiştir).
Florokinolonlar	C	Gerekli olduğu zaman dikkatli bir şekilde kullanılması tavsiye edilir. Kısa süreli (iki ila dört hafta) kullanımlarda insanlarda bir teratojenik etki görülmemiştir. Gebe hastalarda uzun süreli kullanım sınırlıdır, ama bakterisidal aktivitesi göz önüne alındığında yararları risklerine ağır basabilir.
Etyonamid (Eto)	C	Olanaklıysa kullanmaktan kaçınılması tavsiye edilir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etkiler gözlemlenmiştir; gebelikle bağlantılı bulantıyı belirgin bir şekilde artırır.
Sikloserin (Cs)	C	Gebe hastalardan dikkate değer bir deneyim bulunmamaktadır; hayvan çalışmalarında toksisite saptanmamıştır.
PAS	C	Gerekli olduğu zaman dikkatli bir şekilde kullanın. Teratojenik olarak nitelendirilmemiştir.
Bedakilin (Bdq)	B	Sınırlı veriler nedeniyle önerilmemektedir. Bu ilaç gebelerde yalnızca başka hiçbir seçenek olmadığı zaman kullanılmalıdır.
Linezolid (Lzd)	C	Sınırlı veriler nedeniyle önerilmemektedir.
Klofazimin (Cfz)	C	Gerekli olduğu zaman dikkatli bir şekilde kullanın; bu ilaç gebelerde lepra için düşük dozlarda kullanıldığında güvenliymiş gibi görünmektedir, ama deneyimler sınırlıdır.
Klaritromisin (Clr)	C	Olanaklıysa kullanmaktan kaçınılması tavsiye edilir. Teratojenik olabilir
Rifabutin (Rfb)	B	Gebe hastalardaki deneyim güvenli olduğunu düşündürmektedir.
Amoksisilin/ Klavulanik asit (Amx/Clv)	B	Gebe hastalardaki deneyim güvenli olduğunu düşündürmektedir.

*A= Güvenli olduğu insan çalışmaları ile doğrulanmıştır; B=Hayvan çalışmalarına dayanılarak güvenli olduğu farzedilmektedir; C= Güvenli olup olmadığı belli değil, insan ve hayvan çalışmaları bir advers etki göstermemiş; D= Güvenli değil, ancak belirli klinik koşullar altında kabul edilebilecek risk kanıtları var.

2- Emziren hastalarda ilaç seçimi

- Aktif ÇİD-TB bulunan ve emziren anneler tam tedavi almalıdır
- Zamanında ve etkili bir şekilde yapılan tedavi ÇİD-TB'nin anneden bebeğe geçmesini önleyen en iyi yoldur
- Anne ile bebeği birbirinden tamamen ayrılmamalıdır
- Balgam yayması pozitif ise negatif oluncaya kadar bebeğin bakımı ile başka biri ilgilenmelidir

3-Böbrek Yetmezliğinde Anti-TB İlaç Seçimi

İlaç(lar)	Kreatinin klirensi <30mL ise verilecek doz ve verilme sıklığı
İsoniazid (H)	Değişiklik yok
Rifampisin (R)	Değişiklik yok
Pirazinamid (Z)	Haftada üç kez 25-35mg/kg (her gün değil)
Etambutol (E)	Haftada üç kez 15-25mg/kg (her gün değil)
Rifabutin (Rfb)	Her gün 2.5-5.0 mg/kg
Streptomisin (S)	Haftada iki veya üç kez 12-15mg/kg (her gün değil)
Kanamisin (Km)	Haftada iki veya üç kez 12-15mg/kg (her gün değil)
Amikasin (Am)	Haftada iki veya üç kez 12-15mg/kg (her gün değil)
Kapreomisin (Cm)	Haftada iki veya üç kez 12-15mg/kg (her gün değil)
Levofloksasin (Lfx)	Haftada üç kez 750-1000 mg (her gün değil)
Moksifloksasin (Mfx)	Değişiklik yok
Ofloksasin (Ofx)	Haftada üç kez 600-800 mg (her gün değil)
Etyonamid (Eto)	Günlük 250-500 mg
Protionamid (Pto)	Günlük 250-500 mg

BABALIK, Aylin. "Özel Koşullarda ve Durumlarda Çok İlaça Dirençli Tüberkülozun Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics* 8.3 (2015): 87-93.

3-Böbrek Yetmezliğinde Anti-TB İlaç Seçimi

Sikloserin (Cs)	Günde bir kez 250 mg veya haftada üç kez 500 mg
PAS	(PASER*) ikiye bölünmüş doz şeklinde 8 gr/gün
Bedakilin (Bdq)	Hafif ile orta derece böbrek fonksiyon bozukluğunda değişiklik yok (şiddetli böbrek yetmezliğinde dozaj bilinmemektedir, dikkatli kullanınız).
Linezolid (Lzd)	Değişiklik yok
Klofazimin (Cfz)	Değişiklik yok
Amoksisilin/Klavulanik asit (Amx/Clv)	Kreatinin klirensi 10-30 ml/dak ise günde iki kez 1000/250 mg Kreatinin klirensi <10 ml/dak ise günde bir kez 1000/250 mg
İmipenem/silastatin (İmp/Cin)	Kreatinin klirensi 20-40 ml/dak ise her 12 saatte bir 750 mg Kreatinin klirensi < 20 ml/dak ise her 12 saatte bir 500 mg
Meropenem (Mpm)	Kreatinin klirensi 20-40 ml/dak ise her 12 saatte bir 750 mg Kreatinin klirensi < 20 ml/dak ise her 12 saatte bir 500 mg

BABALIK, Aylın. "Özel Koşullarda ve Durumlarda Çok İlaça Dirençli Tüberkülozun Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics* 8.3 (2015): 87-93.

4- Epilepsili hastalarda ilaç seçimi

- İkinci sıra anti-TB ilaçları özellikle sikloserin ve yüksek doz izoniazid epilepsi nöbetlerine neden olabilir
- İzoniazid ve rifampisin'in pek çok epilepsi ilacı ile ilaç-ilaç etkileşimi bulunmaktadır
- Epilepsi tanısı olan hastaların tedavi öncesinde hastalığının kontrol altında olup olmadığı kontrol edilmelidir
- Nöbetler kontrol altında değilse ÇİD-TB tedavisine başlamadan önce epilepsi ilaçlarına başlanması ve anti-epileptiklerin düzenlenmesi gerekmektedir

Dirençli TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal Erişkinde Günlük Doz	Önerilen Düzenli İzlem	Yan Etkiler
Amikasin (AMK) Kanamisin (KAN) Kapreomisin (KAP)	15 mg/kg, (maksimum 1gr) (AMK: İV; KAN, KAP: İM)	Vestibüler fonksiyon Odyometre BUN Kreatinin Elektrolitler	İşitme, vestibüler toksisite Böbrek toksisitesi Mümkünse gebelikte kullanılmaz
Etionamid (ETH) Protionamid (PTH)	15-20 mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Karaciğer enzimleri Glukoz TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık Hepatotoksisite Nörotoksisite Endokrin etkiler (hipoglisemi) Gebelikte kullanılmaz

Dirençli TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal Erişkinde Günlük Doz	Önerilen Düzenli İzlem	Yan Etkiler
Para-amino salisilik asit (PAS)	150 mg/kg (2-4 dozda) (maksimum 12gr)	Karaciğer enzimleri Elektrolitler TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık Karaciğer fonksiyon bozukluğu Hipokalemi Hipotiroidizm Aspirin alerjisi varsa kullanmaktan kaçınılmalı
Sikloserin(CYC) Terizidon(TRD)	15-20 mg/kg (2 dozda) (maksimum 1gr)	Mental Durum	Epilepsili, mental sorunlu hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın Piridoksin eklenir.

Dirençli TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal Erişkinde Günlük Doz	Önerilen Düzenli İzlem	Yan Etkiler
Ofloksasin(OFL)	15-20 mg/kg 2 dozda Maksimum 800 mg	Karaciğer Enzimleri Semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık Baş ağrısı Anksiyete Titremeler
Levofloksasin (LEV)	500-1000 mg (1 dozda)		
Moksifloksasin	400 mg (1 dozda)		

Dirençli TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal Erişkinde Günlük Doz	Önerilen Düzenli İzlem	Yan Etkiler
Rifabutin (RBT)	5 mg/kg (300 mg) Tek dozda	Karaciğer enzimleri Tam kan sayımı	Karaciğere toksisite Üveit Trombositopeni, nötropeni İlaç etkileşimleri
Klofazimin (KLF)	100-300 mg Tek dozda	Maküler pigment değişiklikleri Semptomlar	Cilt renk değişimi, iktiyozis İştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı Periferik nöropati Nadir oküler değişiklikler

Dirençli TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal Erişkinde Günlük Doz	Önerilen Düzenli İzlem	Yan Etkiler
Linezolid (LNZ)	600 mg Tek dozda	Tam kan sayımı	Miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni) Periferik nöropati Optik nöropati

Cerrahi Tedavi

- ÇİD-TB tedavisinde tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi uygulanabilir
- Cerrahi müdahale için
 - Lokalize hastalık olması
 - Lezyonun operasyonla çıkarılabilecek durumda olması
- Tedavi rejiminin zayıf olduğu ve nüks ya da başarısızlık olasılığı yüksek olan hastalarda cerrahi olanakları zorlanır

Cerrahi Tedavi

- Solunum kapasitesinin cerrahi sonrasında yeterli olması gerekir
 - Toraks bilgisayarlı tomografisi
 - Solunum fonksiyon testi (SFT)
 - Cerrahi sonrası 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) belirlemede gerekirse ventilasyon perfüzyon sintigrafisi yapılır
 - Kardiyopulmoner egzersiz testleri ile hastanın egzersiz kapasitesi ölçülebilir

Cerrahi Tedavi

- Cerrahi tedavide bakteriyolojik yük minimuma indiđi zaman, genellikle tedavinin 3-4. ayları tercih edilir
- ÇİD-TB cerrahisini, ÇİD-TB cerrahisinde uzman bir ekibin yapması gerekir
- Cerrahi işlemde lop ya da akciđerin bütünlüklü rezeksiyonu tercih edilir
- Cerrahi sonrası, tıbbi tedaviye devam edilir

Bulaştırıcılığın Sona Ermesi

- RD/ÇİD/YİD TB hastalarında bulaştırıcılığın sona erdiğine,
 - Düzenli tedavi almış
 - Semptomlarında azalma olan hastada
 - Farklı günlerde alınmış 3 örneğin kültürünün negatif olması ile karar verilir

Hastanın Taburculuđu

- RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanan hastaya, hastaneden taburcu edildiği gün 10 günlük ilacı verilir
- Verilen bu ilaçlar, her içim için ayrı poşetlerde hazırlanır
- Sabah ve akşam poşetleri ayrı ayrı hazırlanır ve etiketlenir
- Hastanın kullanacağı ilaçlar için ilaç kullanımını bildirir rapor verilir
- TBDB tarafından temin edilen ilaçlar için, hastaya verilen raporda “bu ilaçlar, Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilir” ifadesi eklenir

Hastanın Taburculuđu

- Hastane ıkış özetinde
 - Yapılan tetkikler
 - İlaç duyarlılık testi
 - Tedavi kararı
 - Hastanın yaşadığı sorunlar
 - Tedavi ile ilgili karşılaşılan zorluklar
 - VSD'de kullanacağı ilaçlar
 - Kontrole gelmesi gereken tarih not edilir
- Hastanın taburculuk bildirimini yapılır

Kontroller

- Tedavi süresince klinik değerlendirme yapılmalı
- Takiplerde laboratuvar testleri
- Advers etkilerin izlenmesi
- Düzenli kültür ve duyarlılık testleriyle tedavi başarısının doğrulanması

Özet

- ÇİD-TB de izoniazid ve rifampisin direnci
- YİD-TB de ÇİD-TB'ye ek olarak florokinolon ve ikinci sıra ilaçlara direnç
- Tanıda hızlı moleküler testler kritik öneme sahiptir
- Tedavi bireyselleştirilmiş ilaç rejimlerine ve yeni nesil ilaçlara dayanır
- Başarılı tedavi için düzenli takip ve multidisipliner yaklaşım gerekir



PUI PUVNULANRPF SETIALES

Teşekkür Ederim ...